

AUS DER KLINIK FÜR GYNÄKOLOGIE,
GYNÄKOLOGISCHE ENDOKRINOLOGIE UND ONKOLOGIE
DES FACHBEREICHS MEDIZIN DER PHILIPPS-UNIVERSITÄT MARBURG
GESCHÄFTSFÜHRENDER DIREKTOR: PROF. DR. MED. UWE WAGNER
IN ZUSAMMENARBEIT MIT DEM UNIVERSITÄTSKLINIKUM
GIEßEN UND MARBURG GMBH, STANDORT MARBURG

TITEL DER DISSERTATION:

SCHWANGERSCHAFTSASSOZIIERTE OSTEOPOROSE

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Humanmedizin

Dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegt von

Katrin Marie Richter

aus Darmstadt

Marburg 2008

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am 11. Dezember 2008.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Rothmund

Referent: Prof. Dr. med. Peyman Hadji

Koreferentin: Frau Prof. Dr. med. M. Kühnert

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG.....	6
2	PHYSIOLOGIE DES KNOCHENSTOFFWECHSELS.....	9
2.1	AUFBAU DES KNOCHENS.....	9
2.2	KALZIUMMETABOLISMUS	12
3	OSTEOPOROSE.....	13
3.1	ALLGEMEINE DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE	13
3.2	PATHOPHYSIOLOGIE.....	14
3.3	PRIMÄRE OSTEOPOROSE.....	14
3.3.1	Einfluss der Sexualhormone	15
3.3.2	Rolle des Alters.....	15
3.3.3	Genetische Disposition	16
3.3.4	Ernährung, Genussmittel, Lebensstil	16
3.3.5	Sturzrisiko	17
3.4	SEKUNDÄRE OSTEOPOROSE UND SONDERFORMEN	18
3.5	KLINIK DER OSTEOPOROSE	19
3.6	DIAGNOSTISCHE METHODEN.....	20
3.6.1	Anamnese.....	20
3.6.2	Körperliche Untersuchung	21
3.6.3	Radiologische Diagnostik.....	21
3.6.4	Knochendichtemessverfahren.....	22
3.6.5	Laborwertbestimmungen und Histologie	24
3.6.6	Interpretation der Ergebnisse.....	25
3.7	THERAPIE DER OSTEOPOROSE.....	26
3.7.1	Basistherapie	26
3.7.2	Physiotherapie	26
3.7.3	Schmerztherapie.....	27
3.7.4	Hormonersatztherapie	28
3.7.5	Selektive Östrogenrezeptormodulatoren.....	29
3.7.6	Bisphosphonate	30
3.7.7	Parathormon	32
3.7.8	Tibolon	33

3.7.9	Strontium	33
3.7.10	Calcitonin	33
3.7.11	Fluoride	34
3.7.12	Therapiedauer	34
3.7.13	Die Behandlung osteoporotischer Frakturen	35
4	SCHWANGERSCHAFTSASSOZIIERTE OSTEOPOROSE	36
4.1	<i>KNOCHENMETABOLISMUS IN DER SCHWANGERSCHAFT UND STILLZEIT.....</i>	36
4.1.1	Hormonelle Einflüsse	36
4.1.2	Kalziumhaushalt in der Schwangerschaft	37
4.1.3	Knochendichte im Verlauf der Schwangerschaft	38
4.1.4	Knochenstoffwechsel in der Stillzeit	39
4.2	<i>OSTEOPOROSE IN DER SCHWANGERSCHAFT UND STILLZEIT.....</i>	41
4.2.1	Definition	41
4.2.2	Klinische Symptome	41
4.2.3	Diagnostische und therapeutische Möglichkeiten	42
5	FRAGESTELLUNG UND ERGEBNISTEIL	46
5.1	<i>FRAGESTELLUNG.....</i>	46
5.2	<i>POPULATION UND METHODEN</i>	48
5.2.1	Gründung des Referenzzentrums	48
5.2.2	Der Fragebogen	50
5.2.3	Erfassung der Daten	58
5.3	<i>DARSTELLUNG DES GESAMTKOLLEKTIVS.....</i>	60
5.3.1	Klinik	61
5.3.2	Diagnostik	62
5.3.3	Schwangerschaften	64
5.4	<i>ERGEBNISSE DER FALL-KONTROLL-STUDIE.....</i>	65
5.4.1	Schwangerschaften und Stillzeit	66
5.4.2	Wohnumfeld, Wohnortwechsel, Migration	69
5.4.3	Bildung und Beruf	72
5.4.4	Klinisches Erscheinungsbild	74
5.4.5	Körpergröße und Gewichtsverhalten	76
5.4.6	Sportliche Aktivität	77
5.4.7	Zahnprobleme	78

5.4.8	Zyklusanamnese und Pilleneinnahme	79
5.4.9	Informationen aus dem Mutterpass.....	81
5.4.10	Schwangerschaftsverlauf	82
5.4.11	Alkohol- und Nikotinkonsum	85
5.4.12	Haustiere, Allergien, Milchunverträglichkeit	86
5.4.13	Eigen- und Familienanamnese	87
5.4.14	Signifikante Unterschiede	90
6	DISKUSSION	92
7	ZUSAMMENFASSUNG	103
8	AUSBLICK	106
9	LITERATURVERZEICHNIS	109
10	ANHANG	128
10.1	TABELLENVERZEICHNIS	128
10.2	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	130
10.3	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	131
10.4	VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER	133
10.5	DANKSAGUNG	134

1 EINLEITUNG

Die Osteoporose ist mit schätzungsweise 7,8 Mio. Betroffenen eine der häufigsten Stoffwechselerkrankungen in der Bundesrepublik Deutschland [85]. Nach der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gehört sie zu den zehn weltweit am häufigsten auftretenden Erkrankungen [215]. Die Osteoporose gilt als systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und Störung der Mikroarchitektur des Knochens charakterisiert ist, was konsekutiv zu erhöhter Knochenbrüchigkeit und gesteigertem Frakturrisiko führt [1]. Die von der WHO im Jahr 1994 formulierte Definition, die sich an der Knochendichtemessung mittels DXA-Verfahren an der Lendenwirbelsäule und/oder des proximalen Femur orientiert, legt die postmenopausale Osteoporose der Frau als eine Verminderung der Knochendichte um weniger als -2,5 Standardabweichungen von dem Vergleichswert einer 30-jährigen gesunden Frau fest. Das Risiko einer Frau, an einer Osteoporose gemäß dieser Definition zu erkranken, steigt im Laufe ihres Lebens an und liegt bei 19% im Alter von 79 Jahren im Gegensatz zu 7% im Alter von 55 Jahren [65]. Die Lebenswahrscheinlichkeit einer Frau, ein oder mehrere Wirbelkörperfrakturen zu erleiden, liegt bei 30%, die der proximalen Femurfrakturen bei ca. 15%. Der Anteil der Osteoporose als prädisponierender Faktor dieser Frakturen ist sehr hoch [38, 159]. Die erniedrigte Knochendichte gilt als relativer Faktor für eine erhöhte Knochenbrüchigkeit. Zur Abschätzung des absoluten Frakturrisikos einer Patientin muss das individuelle Gesamtbild aus klinischen Risikofaktoren und der Knochendichte erfasst werden [105]. Frauen erkranken etwa vier bis fünf mal häufiger an Osteoporose als Männer und sind durch die durchschnittlich höhere Lebenserwartung schwerer von den Folgen dieser Erkrankung betroffen [76]. Osteoporoseassoziierte Frakturen führen zu einer Einschränkung der Lebensqualität, die im ersten Jahr nach der Fraktur am stärksten ist. Die Lebensqualität nimmt mit der Zahl der Frakturen und dem Alter der Patientin weiter ab [149]. Diese Erkrankung stellt die Gesellschaft daher vor vielfältige soziale und ökonomische Probleme. Die Kosten für eine umfassende medizinische Betreuung, Rehabilitation und Pflege der Osteoporose und ihrer Folgen belaufen sich auf über fünf Milliarden Euro

jährlich [85]. Der Früherkennung und der Prävention der Osteoporose kommt daher eine außerordentliche Bedeutung zu.

Diese „Volkskrankheit“ ist die typische Erkrankung der postmenopausalen Frau. In seltenen Fällen manifestiert sich eine Osteoporose in der Prämenopause. Als Risikofaktoren für die Entstehung einer prämenopausalen Osteoporose gelten: ein Mangel an Östrogenen bei Hypogonadismus, bei Oligomenorrhoe oder Amenorrhoe, genetische Faktoren, ein Vitamin D- und/oder Kalziumdefizit aufgrund einer Malabsorptionsstörung oder einer Mangelernährung wie z.B. Anorexia nervosa [68]. Auch im Zusammenhang mit einer bestehenden oder vorhergegangenen Schwangerschaft oder Stillzeit konnte das Auftreten einer Osteoporose beobachtet werden [23, 27, 85, 102, 146]. Diese Beobachtung hat zum Begriff der schwangerschaftsassozierten Osteoporose geführt. Die Inzidenz dieser Erkrankung wurde bisher auf ca. 0,4 Fälle pro 100.000 Frauen geschätzt. Die Ursachen, an einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose zu erkranken, sind unklar. Von Bedeutung sind die veränderten hormonellen Einflüsse während der Schwangerschaft und Stillzeit auf den Organismus der Frau, sowie der erhöhte Kalziumbedarf, der in dieser Zeit für den Knochenaufbau des Kindes erbracht werden muss [83, 104, 146]. Studienergebnisse zum Verlauf der Knochendichte während der Schwangerschaft und Stillzeit sind uneinheitlich, zeigen in den meisten Fällen jedoch eine Verminderung der Knochendichte im Laufe der Schwangerschaft und noch ausgeprägter während der Stillperiode. Diese Effekte können nach Beendigung der Schwangerschaft bzw. der Stillzeit wieder reversibel sein [116, 124, 156, 164, 172, 191]. Das Auftreten einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose kann Rückenschmerzen verursachen. Diese können aufgrund der in der Schwangerschaft physiologisch verstärkten Hyperlordose fehl gedeutet werden. Die rechtzeitige Diagnosestellung wird dadurch möglicherweise verhindert bzw. verzögert. Es ist daher von einer hohen Dunkelziffer der Erkrankung auszugehen. Das Auftreten einer osteoporoseassozierten Wirbelkörperfraktur kann schwerwiegende Folgen für die junge Mutter haben, wenn sie beispielsweise nicht mehr in der Lage ist, ihr Kind adäquat zu versorgen. Sie wird mit psychischen und physischen Problemen konfrontiert, die auch zu außergewöhnlichen Konflikten innerhalb der Partnerschaft und der Familie führen können.

Die Fragestellung, die sich aus der Unkenntnis der prädisponierenden Faktoren für eine Osteoporose im Zusammenhang mit der Schwangerschaft bzw. Stillzeit ergibt, bildete den Hintergrund der vorliegenden Arbeit. Im Oktober 2004 wurde von Prof. Dr. med. Peyman Hadji (Schwerpunkt gynäkologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Osteologie an der Klinik für Gynäkologie, Philipps-Universität Marburg) in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Hermann Minne (Bad Pyrmonter Institut für Osteologie „Gustav Pommer“, Bad Pyrmont) das „Deutsche Referenzzentrum für schwangerschaftsassozierte Osteoporose“ gegründet. Zielsetzung dieser Einrichtung war die Erkennung von bestimmten Merkmalen und möglichen Risikofaktoren für die Entwicklung einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose. Frauen, bei denen im Rahmen einer Schwangerschaft oder Stillzeit eine Osteoporose diagnostiziert worden war, waren aufgefordert, sich telefonisch mit dem Referenzzentrum in Verbindung zu setzen. Während eines telefonischen Gespräches war es möglich, auf Wunsch bzw. nach Einwilligung der Patientin einen Fragebogen zu bearbeiten. Die Auswertung der Informationen, die anhand dieses Fragebogens erfasst wurden, sollte die Erkennung möglicher Risikokonstellationen für die Entstehung der schwangerschaftsassozierten Osteoporose erleichtern. Damit sollte ein wichtiger Beitrag zum besseren Verständnis des Krankheitsbildes sowie außerdem zur Entwicklung von speziellen Präventions- und Therapiestrategien geleistet werden.

Die vorliegende Arbeit liefert zunächst einen Überblick über den Knochenstoffwechsel und das Krankheitsbild der postmenopausalen Osteoporose, um anschließend auf die Besonderheiten hinsichtlich der schwangerschaftsassozierten Osteoporose einzugehen. Im methodischen Teil wird die Gründung des Referenzzentrums sowie die Erstellung und Bearbeitung des Fragebogens erläutert. Der Ergebnissteil veranschaulicht die Auswertung der Daten, die über einen Zeitraum von 2 ½ Jahren erfasst wurden. Die Ergebnisse werden daraufhin erläutert und mit den aktuellen Studienlagen verglichen. Das vorletzte Kapitel fasst nochmals alle entscheidenden Aspekte dieser Arbeit zusammen. Abschließend werden mögliche Langzeitwirkungen der schwangerschaftsassozierten Osteoporose diskutiert und mögliche Handlungsstrategien und Studienansätze vorgestellt.

2 PHYSIOLOGIE DES KNOCHENSTOFFWECHSELS

2.1 AUFBAU DES KNOCHENS

Das Skelettsystem des Menschen besteht aus 206 einzelnen Knochen, die ca. 10% des Körpergewichts eines Menschen ausmachen. Das Knochengewebe ist neben dem Zahnhartgewebe das schwerste Gewebe des menschlichen Körpers. Die eigentliche Knochensubstanz macht jedoch nur 20% des Knochenvolumens aus. Die restlichen Bestandteile dieses Organs bilden die Knochenzellen und die Zwischenzellsubstanz aus blutbildendem Gewebe, Blutgefäßen, Nerven, Muskelzellen sowie Knorpel- und Bindegewebe. Wichtigster mineralischer Bestandteil der Knochensubstanz ist unlösliches Kalziumphosphat, das als Hydroxylapatit vorliegt. Diese anorganischen Anteile machen etwa 70% der Knochenmatrix aus, zu 10% besteht sie aus Wasser und zu etwa 20% aus organischen Bestandteilen, zu denen im Besonderen Kollagen Typ I, Proteoglykane, Osteocalcin und Osteonectin zählen. Sie bilden die extrazelluläre Matrix, in die die Hydroxylapatite eingelagert werden. Die Festigkeit des Knochens hängt von seiner Mineralisierung ab, das heißt von seinem Gehalt an Kalzium-Salzen [222]. Die Hauptfunktionen des menschlichen Skeletts sind die Stützfunktion, die den aufrechten Gang ermöglicht, der Schutz der inneren Organe und die Mineraldepotfunktion.

Der Knochen besteht aus dichter und locker gebauten Anteilen, der Substantia corticalis (Kortikalis) und der Substantia spongiosa (Spongiosa). Die Kortikalis ist die Rindenschicht, die direkt unter dem Periost bzw. dem Gelenkknorpel liegende dichte Knochenschicht. In ihr verlaufen parallel zur Längsrichtung des Knochens ausgerichtete Knochenzylinder, die Osteone, die aus mehreren Lamellen um einen Zentralkanal (Havers' Kanal) bestehen. Zusätzliche Stabilität erlangt dieses Gerüst durch zwischen den Osteonen liegenden Schalllamellen sowie unter dem Periost verlaufenden Generallamellen. Das Periost ist die Knochenhaut, die alle Knochen vollständig umgibt. Die Blutversorgung des Knochens wird über Blutgefäße, die vom Periost kommend in so genannten Volkmann-Kanälen laufen, sichergestellt. Die Spongiosa füllt die Knochenenden, die angrenzenden Teile des Schafts sowie die kurzen platten und unregelmäßigen Knochen als Bälkchensubstanz aus. Sie besteht aus

räumlich gebogenen Knochenplatten und Bälkchen, die in parallelen Lagen angeordnet verlaufen und deren Ausrichtung den Spannungslinien (Trajektionslinien) der Krafteinwirkung auf den Knochen folgt [8].

Die Bildung des Knochens erfolgt entweder durch die desmale bzw. membranöse (direkte) oder durch die chondrale (indirekte) Ossifikation. Bei der desmalen Ossifikation wird Bindegewebe zu Knochen umgebaut. Hierzu zählen Teile des Schädeldachs, der Gesichtsknochen sowie die Klavikula. Die chondrale Ossifikation aus Knorpelgewebe wird als indirekt bezeichnet, weil der Knorpel nicht direkt in Knochen umgewandelt werden kann, sondern zuerst abgebaut werden muss. Bei der indirekten Ossifikation unterscheidet man wiederum die enchondrale und die perichondrale Form. Während die enchondrale Ossifikation im Bereich der Epiphyse langer Röhrenknochen lokalisiert ist und hier das Längenwachstum bestimmt, vollzieht sich die perichondrale Ossifikation im Bereich der Diaphyse, wo durch Ablagerung neuen Knochenmaterials der Umfang des Knochens zunimmt. Das Längenwachstum ist so lange möglich, wie an der Epiphysenfuge Knorpel in Knochen umgewandelt werden kann. Mit Schluss der Epiphysenfuge ist das Ende der Wachstumszeit erreicht; bei der Frau liegt dieser Zeitpunkt zwischen dem 18. und 20. Lebensjahr, beim Mann zwischen dem 20. und 22. Lebensjahr [225].

Auf- und Abbau von Knochensubstanz liegen in einem dynamischen Gleichgewicht, welches sich unterschiedlichen Belastungen laufend anpasst. Der Knochen ist daher einem fortwährenden Umbauprozess unterworfen. Dieses „remodelling“ dient zur Reparatur von Makro- und Mikrofrakturen, zur Erhaltung der Kalziumhomöostase, dem Ersatz alten Knochengewebes und der Anpassung an die sich verändernde mechanische Belastung.

Das remodelling wird im Wesentlichen von zwei Arten von Zellen bestimmt, den Osteoblasten und den Osteoklasten. Sie entwickeln sich aus undifferenzierten Mesenchymzellen und bilden die Grundlage für eine neue Knochensubstanz, indem sie Osteoid produzieren. In das Osteoid werden Hydroxylapatitkristalle eingelagert, wodurch mineralisiertes, festes Knochengewebe entsteht. Osteoblasten können zu Osteozyten differenzieren, die in die entstehende Knochensubstanz eingelagert werden und dort eine regulatorische Funktion übernehmen. Osteoklasten sind mehrkernige Riesenzellen, die sich aus

Makrophagen entwickeln und amöboide Beweglichkeit aufweisen. Sie bilden Lakunen an der Knochenoberfläche und führen durch Phagozytose zum Abbau und zur Metabolisierung von Knochensubstanz. Die Osteoklasten können einen Knochendefekt bis zu einer Tiefe von 70µm, die so genannte Howship-Lakune, in das Knochengewebe graben, welchen aktivierte Osteoblasten wieder auffüllen. Um die Arbeit eines Osteoklasten auszugleichen, sind ca. 100 Osteoblasten notwendig. Die Kooperation von Osteoblasten und Osteoklasten wird über eine Vielzahl von Zytokinen gesteuert [223].

Der Knochen ist lebenslang den genannten Umbauprozessen unterworfen. Dabei wird der trabekuläre Anteil (Spongiosa) innerhalb von vier Jahren ersetzt, das kompakte Gewebe (Kortikalis) in der doppelten Zeit. Schädigende Einflüsse auf den Knochen, die zum Abbau von Knochenmasse führen, manifestieren sich daher früh im Bereich der Spongiosa. Physikalische Reize wie Zug oder Druck sowie hormonelle Reize beeinflussen den Knochenumbau.

Die spezifischen Hormone des Kalziumstoffwechsels greifen über Rezeptoren an den Knochenzellen in die Regulationsmechanismen ein. Zu den kalziotropen Hormonen zählen das Parathormon (PTH), das Calcitriol (1,25-Dihydroxycholecalciferol oder 1,25-Dihydroxyvitamin D3) und das Calcitonin. Außerdem haben die Sexualhormone, das Wachstumshormon Somatotropin (STH), sowie moderate Dosen von Glukokortikoiden und Schilddrüsenhormonen knochenaufbauende Funktion. Der Einfluss der Sexualhormone auf den Knochen beginnt mit dem Einsetzen der Pubertät, wenn vor allem das Testosteron beim Mann und das Estradiol bei der Frau eine sexuelle Differenzierung des Skeletts bewirken. Estradiol führt zum Schluss der Epiphysenfuge und fördert die Osteoblastentätigkeit [224].

2.2 KALZIUMMETABOLISMUS

Kalzium ist mit 2% am Körpergewicht beteiligt, 99% davon liegen in den Knochen, 1% liegt gelöst vor. Das Gesamt-Kalzium im Serum beträgt zwischen 2,1-2,6 mmol/l. Die tägliche Aufnahme beträgt ca. 1g (25 mmol)/Tag und wird überwiegend durch die Aufnahme von Milchprodukten, Käse und Eiern erreicht. Aufgabe der kalziotropen Hormone ist die Aufrechterhaltung des Kalzium- und Phosphatspiegels im Blut, um die Funktionsfähigkeit der kalziumabhängigen Zellen sicherzustellen sowie die Mineralisierung des Knochens zu gewährleisten. Parathormon wird in den Nebenschilddrüsen gebildet und bei absinkendem Kalziumspiegel vermehrt ausgeschüttet. Über vier Mechanismen führt es zu einer Erhöhung der Kalziumkonzentration im Blut: In der Niere vermindert es zum einen die Kalziurie und fördert zum anderen die Phosphaturie. Über das Kalzium-Phosphat-Produkt führt ein erniedrigtes Phosphat zu einer Erhöhung der Kalziumkonzentration. Außerdem aktiviert PTH die 1α -Hydroxylase, das Enzym zur Bildung von Calcitriol in der Niere. Ein erhöhter PTH-Spiegel setzt durch gesteigerten Knochenabbau Kalzium aus dem Knochen frei.

Mit der Nahrung aufgenommenes Vitamin D wird durch Hydroxylierung in Leber und Niere zu Calcitriol. Zusätzlich kann es aus einem körpereigenen Steroid unter UV-Bestrahlung gebildet werden. Calcitriol fördert die Kalzium-resorption im Darm und wirkt am Knochen dosisabhängig. Ein normaler Calcitriol-Spiegel fördert die Mineralisation des Knochens durch Kalziumeinbau, pathologisch erhöhte Spiegel führen jedoch zu gesteigerter Knochenresorption und Kalziumfreisetzung aus dem Knochen. Die Bildung von Calcitriol wird durch Parathormon, Phosphatmangel und Prolaktin gefördert. Im Sinne eines negativen Feedback-Mechanismus bewirkt es eine Hemmung der Aktivität der 1α -Hydroxylase und auch der Bildung von PTH.

Als drittes Hormon greift Calcitonin in den Kalziumstoffwechsel regulierend ein. Calcitonin wird in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet und durch eine erhöhte Kalziumkonzentration im Blut vermehrt synthetisiert. Es bewirkt ein Absinken des Kalziums durch Hemmung der Osteoklasten und damit erhöhten Einbau des Kalziums in den Knochen. Es führt außerdem zur Stimulierung der Calcitriolproduktion und verhindert die Ausscheidung von Kalzium und Phosphat im Urin [222].

3 OSTEOPOROSE

3.1 ALLGEMEINE DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE

Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine unzureichende Knochenfestigkeit charakterisiert ist. Die Festigkeit des Knochens ergibt sich aus dem Zusammenwirken von Knochenmasse und Knochenqualität. Die Osteoporose als systemische Erkrankung prädisponiert zu einer erhöhten Frakturanfälligkeit [1]. Nach einer Definition der WHO aus dem Jahr 1994 liegt eine Osteoporose vor, wenn der gemessene Knochendichtewert mittels DXA-Verfahren an Wirbelsäule und/oder Femur weniger als 2,5 Standardabweichungen unter dem Mittelwert einer 30-jährigen Frau liegt. Der Wert der Standardabweichungen (SD) wird als T-Wert bezeichnet. Normalerweise sollte die Knochendichte um nicht mehr als 1 SD vom Mittelwert einer 30-jährigen Frau abweichen ($T = -1$), bei Werten zwischen $T = -1$ bis $-2,5$ SD liegt eine Osteopenie vor. Sollten Frakturen vorliegen, die kausal mit einer verminderten Knochendichte in Verbindung gebracht werden können, spricht man von einer manifesten Osteoporose. Eine verminderte Knochendichte ist ein relativer Faktor für ein erhöhtes Frakturrisiko. Weitere klinische Faktoren wie das Lebensalter, Sturzrisiko, Begleiterkrankungen und bestehende Frakturen tragen zu dem absoluten Frakturrisiko bei. Für das diagnostische und therapeutische Vorgehen ist es daher wichtig, das individuelle Gesamtbild und damit das Ausmaß der Gebrechlichkeit des Einzelnen zu erfassen [105]. Die Osteoporose ist eine häufige Erkrankung des alten Menschen und zeigt eine geschlechtsspezifische Inzidenz, da Frauen vier bis fünf mal häufiger von dieser Krankheit betroffen sind [76]. Die Inzidenz für osteoporoseassoziierte Wirbelkörperfrakturen steigt mit dem Alter exponentiell an und ist ab dem 60. Lebensjahr bei Frauen doppelt so häufig als bei gleichaltrigen Männern. Nach den Ergebnissen der EPOS, der Europäischen Prospektive Osteoporose Studie, liegt die Inzidenz für osteoporoseassoziierte Wirbelkörperfrakturen bei 5,8% in der Altersgruppe der 50-54-jährigen und steigt auf 29,3% bei den 70-79-jährigen. Im Vergleich dazu findet sich bei Männern ein Anstieg von 3,3% auf 13,6% in den entsprechenden Altersgruppen [216].

3.2 PATHOPHYSIOLOGIE

Die Osteoporose ist eine multifaktorielle Erkrankung. Um ihre Pathomechanismen verständlich zu machen, erfolgt die Einteilung in eine primäre und eine sekundäre Form der Osteoporose. Bei der primären oder idiopathischen Form ist eine äußere Ursache nicht offensichtlich. Bei den sekundären Formen ist die Osteoporose sekundäre Krankheitsfolge einer anders gearteten Grunderkrankung, bzw. der Knochenmasseverlust wird durch eine notwendige medikamentöse Therapie begünstigt.

Da der trabekuläre Knochen einen schnelleren Stoffwechsel aufweist als der kompakte Knochen, betrifft der osteoporotische Knochenabbau in der Regel zuerst den trabekulären Knochen. Nach länger andauerndem, krankhaft erhöhtem Knochenabbau ist auch der kompakte Knochen zunehmend betroffen, so dass schließlich die Knochendichte in beiden Knochenbausteinen erniedrigt ist. Man findet in der Literatur häufig die Bezeichnungen der postmenopausalen oder Typ-I-Osteoporose und der Altersosteoporose bzw. Typ-II-Osteoporose.

3.3 PRIMÄRE OSTEOPOROSE

Die Veränderungen im Hormonhaushalt während bzw. nach der Menopause sind die häufigsten Ursachen für die Entstehung einer Osteoporose. Die maximale Knochenmasse, die peak bone mass, ist bei jedem Menschen individuell abhängig von genetischer Disposition, hormonellen Einflüssen, Kalzium-Vitamin-D-Stoffwechsel, Beginn der Pubertät, Ernährungs- und Lebensgewohnheiten sowie Umwelteinflüssen. Sie wird im Alter von 20-30 Jahren erreicht und variiert zwischen Mann und Frau um 20-30% [8]. Die Knochenmasse bleibt im Laufe der nächsten Jahre trotz der ständigen remodelling-Prozesse zunächst weitgehend stabil. Ein Verlust an Knochenmasse von ca. 1-2% pro Jahr ist bei der Frau als physiologisch anzusehen. In den ersten 10 Jahren nach der Menopause kann dieser Verlust allerdings 3% bis 10% pro Jahr betragen [28, 73]. Bei Männern beobachtet man einen relativ stabilen Verlust von 0,5% im Jahr. Im Laufe des Lebens verliert eine Frau bis zu 40% ihrer ursprünglichen Knochenmasse, beim Mann beträgt der Verlust 12% [8].

3.3.1 Einfluss der Sexualhormone

Durch den Wegfall des Östrogeneinflusses auf den Knochen in der Menopause greifen die osteolytische Enzyme den Knochen an. Das Gleichgewicht zwischen Knochenauf- und -abbau ist zugunsten der Osteoklasten verschoben, man spricht auch von „high-turnover“. Der nun erhöhte Kalziumspiegel hemmt die Produktion von Parathormon. Dies führt zum einen zu einer gesteigerten renalen Kalziumausscheidung und zum anderen zu einer verminderten Produktion von Calcitriol, was wiederum eine geringere Kalziumabsorption im Darm zur Folge hat. Daraus resultiert eine negative Kalziumbilanz, welche der Organismus durch vermehrten Knochenabbau auszugleichen versucht. Diese Tatsache erklärt, warum eine Frau in der Menopause einen erhöhten Kalziumbedarf hat. Negative Kalziumbilanz und high-turnover führen im Laufe von ca. acht bis zehn Jahren zu einem Verlust von Knochenmasse [8, 73]. Ein Mangel an Östrogenen führt außerdem zu einer Abnahme der Muskelmasse, was im höheren Alter das Frakturrisiko zusätzlich negativ beeinflusst. Alle Erkrankungen, die mit einem Hypogonadismus primärer oder sekundärer Art und somit einem Mangel an Östrogenen einhergehen, prädisponieren zur Entwicklung einer Osteoporose. Ein geringer Östrogeneinfluss durch beispielsweise späte Menarche und frühe Menopause sowie längere Phasen einer Amenorrhoe müssen als Risikofaktoren in der Anamnese einer Osteoporose in Betracht gezogen werden.

3.3.2 Rolle des Alters

Im Laufe des Lebens vollzieht sich zusätzlich ein physiologischer Knochenmasseverlust. Im Rahmen der Altersinvolution verringert sich die Anzahl an Osteoblasten und deren Funktionalität. Die relativ erhöhte Osteoklastentätigkeit bewirkt vor allem eine Abnahme des kompakten Knochens. Diese Altersinvolution betrifft sowohl Männer als auch Frauen.

Im Alter kommt es außerdem oft zu einem Kalzium- und Vitamin D-Mangel aufgrund einer zu geringen Sonnenexposition und einer unzureichenden Nahrungsaufnahme. Dies führt laborchemisch zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus und konsekutiv zu einem gesteigerten Knochenabbau [8]. In einer Studie von Dawson-Hughes et al. 1997 traten unter Substitution von

500mg Kalzium und 700IE Vitamin D, in einer Gruppe von Männern und Frauen im mittleren Alter von 71 Jahren, innerhalb von drei Jahren signifikant weniger nichtvertebrale Frakturen auf, als in einer mit Placebo behandelten Gruppe [42]. Weitere Studien geben Hinweise darauf, dass eine Supplementierung mit Kalzium und/oder Vitamin D im höheren Lebensalter die Inzidenz von nichtvertebralen und möglicherweise auch vertebralem Frakturen senken kann. Zu beachten sind des Weiteren eine Abnahme der Muskelkraft und auch der Sehkraft, was im fortgeschrittenen Alter zusätzlich die Fallneigung verstärkt und somit Frakturereignisse begünstigen kann.

3.3.3 Genetische Disposition

Das Erreichen des individuellen Maßes der höchsten Knochendichte (peak bone mass) ist eine zumindest teilweise genetisch bestimmte Variable, die eine spätere Entwicklung zur Osteoporose beeinflussen kann. Eine niedrige peak bone mass in jungen Jahren kann die spätere Entwicklung einer Osteoporose begünstigen [174]. Zusätzlich spielen eine familiäre Vorbelastung, die kaukasische Rasse, das weibliche Geschlecht sowie ein zierlicher Körperbau eine Rolle. In mehreren Studien konnte der Zusammenhang eines niedrigen BMI mit einem signifikant häufigeren Auftreten von Frakturen erkannt werden [30, 51, 99].

3.3.4 Ernährung, Genussmittel, Lebensstil

Eine ausgewogene Ernährung spielt gerade in der Wachstumsperiode eine sehr wichtige Rolle. In der Pubertät ist vor allem der Kalzium- und Vitamin D-Stoffwechsel für die Gesundheit der Knochen verantwortlich. Bei ungenügender Zufuhr oder Aufnahme von Kalzium wird dieses aus den skelettalen Speichern mobilisiert. Ähnliche Vorgänge passieren, wenn Vitamin D unzureichend aus der Nahrung aufgenommen wird, bzw. wenn unter Lichtkarenz kein Vitamin D in der Haut produziert werden kann. Malassimilationsstörungen jedweder Ursache oder eine Mangelernährung, wie beispielsweise bei Anorexia nervosa, können daher das Auftreten einer Osteoporose begünstigen.

Bezüglich der Ernährung spielt die Zufuhr von Alkohol und Kaffee eine Rolle im Knochenstoffwechsel. Ein Alkoholgenuss in Mengen von >30g pro Tag ist mit

einem erhöhten Frakturrisiko verbunden [105]. Alkohol führt zu Leberschäden und über eine Fehlernährung häufig zu einem Kalzium- und Vitamin D-Mangel, außerdem fördert es die Kalziumausscheidung im Urin. Kakao, Kaffee, Schokolade und andere oxalsäurereiche Nahrungsmittel wie Rhabarber, Spinat und Petersilie binden Kalzium im Darm und hemmen dadurch die Kalziumaufnahme. Als Kalziumlieferanten gelten neben Milchprodukten auch frisches grünes Gemüse, Obst, Fruchtsäfte, sowie Getreideprodukte und Mineralwasser. Vitamin C fördert die Kalziumresorption im Darm und spielt außerdem eine wichtige Rolle in der Kollagensynthese [8].

Unabhängig vom Maß der Knochendichte ist Rauchen als ein Risikofaktor für Wirbelkörperfrakturen und periphere Frakturen anzusehen. Nevitt et al. 2005 erkannte bei Raucherinnen über 65 Jahren eine signifikant höhere Inzidenz von Wirbelkörperfrakturen als bei Nichtraucherinnen im selben Alter [144]. Außerdem konnte ein positiver Effekt einer Nikotinkarenz auf den Verlauf der Knochendichtemesswerte beobachtet werden [150].

3.3.5 Sturzrisiko

Eine erhöhte Zahl von Stürzen ist zwar kein ursächlicher Faktor für eine Osteoporose, jedoch häufig Manifestationsform einer osteoporoseassoziierten Fraktur. Auch ohne ein hohes Frakturrisiko können schon kleine Traumata bei geschädigter Knochenstruktur eine Fraktur bedingen. Daher sollte das Sturzrisiko in das Risikoprofil jedes Patienten mit einbezogen werden. Eine mangelnde körperliche Aktivität und die Abnahme der Muskelkraft erhöhen das Risiko für Schenkelhals- und Wirbelkörperfrakturen [39, 144, 173]. Neben Überprüfung der Motorik und Sensibilität zur Kenntnis der Fallneigung und einer posturalen Instabilität muss auch eine augenärztliche Untersuchung erfolgen. Medikamente, die orthostatisch oder sedativ wirken und damit die Sturzgefahr zusätzlich erhöhen, sollten vermieden bzw. der klinischen Situation angepasst werden.

3.4 SEKUNDÄRE OSTEOPOROSE UND SONDERFORMEN

Bei der sekundären Osteoporose handelt es sich um eine Form der Osteoporose, deren Entstehung durch eine anders geartete Grunderkrankung oder medikamentöse Therapie begründet werden kann. Die häufigste Form ist die glukokortikoidinduzierte Osteoporose. 30-50% der Patienten, die eine Langzeittherapie mit Glukokortikoiden erhalten, erleiden osteoporosebedingte Frakturen. Die Effekte werden durch eine Hemmung der Osteoblasten und Induktion ihres Zelltodes herbeigeführt [25]. Überdies hemmen die Glukokortikoide die intestinale Kalzium-Resorption und erhöhen die renalen Kalziumverluste. Damit einher geht ein sekundärer Hyperparathyreoidismus. Die Auswirkungen einer medikamentösen Glukokortikoidtherapie sind in den ersten sechs bis zwölf Monaten am stärksten [208]. Schon bei einer Dosis von 2,5mg Prednisolon pro Tag steigt das Frakturrisiko signifikant. Je höher die Dosis, desto größer die Frakturgefahr [25, 106, 206]. Ein endogen erhöhter Glukokortikoid- bzw. Kortisolspiegel verursacht das Krankheitsbild des Morbus Cushing, welches ebenfalls eine Osteoporose hervorrufen kann. Neben diesem Hypercortisolismus gibt es weitere endokrine Ursachen für eine sekundäre Osteoporose: Hyperthyreose und auch Hypothyreose, Hyperparathyreoidismus, Hypogonadismus und Mangel an Wachstumshormon [196].

Ca. 1,25% der Fälle einer sekundären Osteoporose sind auf das Vorliegen einer systemischen Mastozytose zurückzuführen [43]. Weitere hämatologische und onkologische Grunderkrankungen können das multiple Myelom, die Lymphome und die Leukämien sein. Bei Malignomen kann es zu osteolytischen Metastasen kommen, insbesondere bei Mamma- oder Prostata-Karzinom [224]. Wie oben bereits erwähnt, kann ein Malassimilationssyndrom zu Kalzium- und Vitamin D- Mangel und damit zur Entwicklung einer Osteoporose führen. Als zugrunde liegende Erkrankung seien hier vor allem die einheimische Sprue, die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sowie der Laktasemangel zu erwähnen [107].

Immobilisation führt über einen längeren Zeitraum zu Knochenmasseverlust und zu Muskelatrophie [129]. Dies kann eine lokale Osteoporose, zum Beispiel bei Ruhigstellung des Beines, aber auch eine generalisierte Osteoporose zur Folge haben. Eine lokale Osteoporose tritt auch bei Morbus Sudeck oder rheumatoider Arthritis auf, wobei die genauen Pathomechanismen in diesen

Fällen bisher nicht eindeutig geklärt sind. Hereditäre Erkrankungen wie Osteogenesis imperfecta, Ehlers-Danlos-Syndrom, Marfan-Syndrom und Homozysteinurie werden häufig im Zusammenhang mit einer Osteoporose erwähnt, unterliegen jedoch nicht der eigentlichen Definition. Auch die Osteomalazie ist von der Osteoporose abzugrenzen. Bei der Osteomalazie kommt es häufig aufgrund eines Vitamin D-Mangels zu einer Mineralisationsstörung des Knochens, die Knochenmasse ist hierbei nicht vermindert [224].

Eine weitere Gruppe möglicher Ursachen einer Osteoporose stellen bestimmte Medikamente dar. Verschiedene Substanzen können schädliche Wirkung auf den Knochen haben: zu beachten sind eine Langzeittherapie mit unfractionierten Heparinen [209], Zytostatika, Antiepileptika [5], Aromataseinhibitoren [220] sowie Schilddrüsenmedikamenten [155]. Für Warfarine wurde eine osteoporosebegünstigende Wirkung lange vermutet, dies konnte in neueren Untersuchungen jedoch nicht bestätigt werden [96, 161].

3.5 KLINIK DER OSTEOPOROSE

Die postmenopausale Osteoporose ohne Frakturereignisse ist in der Mehrzahl der Fälle asymptomatisch. Klinische Auswirkungen der Osteoporose stellen die erhöhte Rate an Sinterungsfrakturen der Wirbelsäule sowie die häufig Sturzbedingten peripheren Frakturen dar. Im Rahmen von Sinterungsfrakturen ist das Auftreten von starken Schmerzen beschrieben worden, die chronifizieren und Langzeitschäden auslösen können [175]. Wirbelkörperfrakturen führen häufig zu einer Abnahme der Körpergröße und zu Rundrückenbildung. Dies kann zusätzliche Auswirkungen auf die Funktionalität des Respirations- und des Gastrointestinaltrakts haben. Eine Einschränkung der Mobilität, der Selbständigkeit und damit auch der Lebensqualität sind die Folgen. Die Assoziation einer osteoporosebedingten Fraktur an der Wirbelsäule, an der Hüfte, am Handgelenk oder an den Rippen mit einer Einschränkung der Funktionalität und körperlichen Aktivität konnte in der Studie von Greendale et al. 1995 erkannt werden [69]. Es kommt vor allem im ersten Jahr nach dem Frakturereignis zu einer gesteigerten Pflegebedürftigkeit [152] und Mortalität der betroffenen Personen, sowohl infolge einer hüftgelenksnahen Frakturen [3] als

auch nach einer Wirbelkörperfraktur [53]. Des Weiteren kann das Selbstwertgefühl der Patientinnen stark beeinträchtigt werden, so dass im Verlauf psychische Symptome wie Depressionen auftreten können.

3.6 *DIAGNOSTISCHE METHODEN*

Die Diagnostik der Osteoporose gliedert sich in mehrere Abschnitte: die Anamnese, die körperliche Untersuchung, bildgebende Verfahren, die Osteodensitometrie sowie Laborbefunde. Von zentraler Bedeutung ist hierbei, dass die optimale Betreuung der Patientinnen nicht von der angewandten Messmethode, sondern vielmehr von der richtigen Interpretation der Messergebnisse abhängt. Ziel der umfassenden diagnostischen Methoden ist die Erstellung eines Risikoprofils, welches die Ausgangslage der jeweiligen individuellen Therapie darstellt [77].

3.6.1 Anamnese

Die Erhebung einer ausführlichen Anamnese dient der Abklärung möglicher sekundärer Ursachen und der Erkennung von Risikofaktoren für eine Osteoporose. Sie ermöglicht bereits eine differentialdiagnostische Beurteilung [100]. Außerdem muss das Vorhandensein von Frakturen eruiert werden, da eine osteoporosebedingte Wirbelkörperfraktur zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität und Lebenserwartung führt [81, 145]. Das Risiko für eine Zweitfraktur innerhalb des ersten Jahres nach Frakturereignis wird mit 20-25% angegeben [122]. Die prävalente Wirbelkörperfraktur stellt somit einen sehr bedeutenden Risikofaktor für weitere Frakturen dar. Gerade bei älteren Patientinnen sollte auf eine sorgfältige Fraktur- und Schmerzanamnese geachtet werden. Zur Bewertung der Lebensqualität bieten sich standardisierte Fragebögen an, wie beispielsweise der „mini-Osteoporosis Quality of Life Questionnaire“ oder der „Medical Outcomes Study Short Form-36“ [163].

3.6.2 Körperliche Untersuchung

Bei der körperlichen Untersuchung sollte ein möglicherweise verringerter Rippen-Becken-Abstand, eine Vergrößerung des Finger-Boden-Abstands und ein Körpergrößenverlust erfasst werden. Die Körpergröße kann zu der im Pass vermerkten Größe bis zu 10cm abweichen, häufig besteht ein Unterschied von mehr als 4cm Körpergröße. Durch Wirbelkörpersinterungsfrakturen entsteht eine verstärkte Brustkyphose und/oder Lendenlordose. Klinisch resultiert daraus der so genannte „Witwenbuckel“, das „Osteoporose-Bäuchlein“ sowie das „Tannenbaumphänomen“, das durch die vom Rücken zu den Flanken verlaufenden Hautfalten beschrieben ist. Bei der Palpation lässt sich vor allem beim Vorliegen von Frakturen ein lokaler Druck- oder Stauchungsschmerz über dem betroffenen Wirbelkörper auslösen. Die Verformung der Wirbelsäule durch Wirbelkörperfrakturen kann zum so genannten Baastrup-Syndrom führen: dabei werden Schmerzen durch das Aufeinanderreiben der Dornfortsätze der Wirbelkörper („kissing spine“) verursacht. Bei Patientinnen mit einer Osteopenie oder Osteoporose ohne Frakturen ist die körperliche Untersuchung allerdings häufig vollkommen unauffällig [8]. Zur Abschätzung des Sturzrisikos können der „timed-up-and-go-test“ [163] und der „chair-rising-test“ [72] durchgeführt werden.

3.6.3 Radiologische Diagnostik

Konventionelle Röntgenaufnahmen dienen der Feststellung morphologischer Veränderungen wie Einbrüchen von Wirbelkörpergrund- und -deckplatten, Sinterungs- sowie Kompressionsfrakturen und Ausbildung von Rahmen-, Keil- oder Fischwirbeln. Eine verminderte Knochendichte wird jedoch erst sichtbar, wenn ca. 30% der Knochenmasse verloren ist. Neben der verminderten Dichte sprechen die Rarefizierung der Trabekelstruktur und die Verdünnung der Kortikalis für das Vorliegen einer Osteoporose [20]. Eine Beurteilung des Mineralsalzgehalts des Knochens ist anhand dieser Aufnahmen jedoch nicht möglich. Weitere bildgebende Verfahren stellen die Magnetresonanztomografie (MRT) und die Computertomografie (CT) dar. Im Unterschied zu einem Röntgenbild ermöglichen sie die Beurteilung mehrerer Körperabschnitte. Die für den Untersucher interessanten Strukturen können in Längs- und in

Querschnitten unterschiedlicher Dicke visualisiert werden. Eine CT ermöglicht eine genaue Abbildung der Knochenstruktur, wohingegen eine MRT häufig eingesetzt wird, um vor allem das umliegende Gewebe (Muskel- und Bindegewebe, Nerven) besser beurteilen zu können.

3.6.4 Knochendichtemessverfahren

Die Osteodensitometrie stellt den wichtigsten Baustein in der Diagnostik der Osteoporose dar. Sie dient der Abschätzung des Frakturrisikos und kann deshalb die Entscheidung über eine therapeutische Intervention unterstützen. Die Osteodensitometrie kann nicht zwischen den verschiedenen Krankheiten, die zu einer veränderten Knochendichte führen, unterscheiden. Aus einem erniedrigten Knochendichtewert lässt sich keine spezifische Diagnose stellen, dies muss im Zusammenhang mit dem klinischen Gesamtbild geschehen. Die Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA, dual-X-ray-absorptiometry) ist die weltweit am häufigsten angewandte Methode der Osteodensitometrie. Durch sie kann die Knochendichte an Wirbelsäule, Schenkelhals, Fersenbein oder am Ganzkörper gemessen werden. Am häufigsten erfolgen Messungen an der Lendenwirbelsäule und am Schenkelhals (proximales Femur) [19]. An der Wirbelsäule können Aortenverkalkungen und degenerative Veränderungen besonders ab dem 65. Lebensjahr zu falsch hohen Knochendichtemesswerten führen [21]. Das Prinzip der Knochendichtemessung basiert auf der Abschwächung eines Röntgenstrahls durch das Hydroxylapatit des Knochens [19]. Der Knochen wird flächig abgebildet und das Messergebnis als Gewicht pro Flächeneinheit angegeben [g/cm^2]. Als Vorteile der DXA gelten die Bestätigung ihrer Anwendbarkeit und Zuverlässigkeit durch zahlreiche Therapiestudien, ebenso ihre Fähigkeit zur Frakturvorhersage, sowie auch die weite Verbreitung der Geräte und die Möglichkeit ihrer standardisierten Kalibrierung anhand von Phantomen. Nachteilig wirkt sich die Planarität des Verfahrens aus, da keine physikalische Dichte im eigentlichen Sinne bestimmt wird, sondern ein Integralwert zwischen kortikalen und spongiösen Knochenanteilen. Daneben müssen die relativ hohen Anschaffungskosten und die Größe und Immobilität der Messgeräte beachtet werden [77]. Von Vorteil für die Patienten ist die relativ geringe Strahlenbelastung, die ca. $0,1\text{mSv}$ pro

Untersuchung beträgt. Die natürliche Strahlenexposition liegt im Vergleich hierzu bei 4,2mSv pro Jahr. Die Strahlenbelastung eines Transatlantikfluges beträgt beispielsweise zwischen 0,03 und 0,07mSv [71].

Ein weiteres Verfahren der Knochendichtemessung am zentralen Skelett bietet die quantitative Computertomografie (QCT). Hiermit erfolgt eine volumetrische Messung der Knochendichte [g/cm^3], wobei zusätzlich zwischen kortikalen und spongiosen Knochen unterschieden werden kann. Die Erfahrungswerte dieser Messmethode sind gut und mit hoher Präzision gelingt die Bestimmung der wirklichen physikalischen Dichte [60]. Nachteile sind die hohen Anschaffungskosten, die geringe Verfügbarkeit und die relativ hohe Strahlenbelastung (ca. 5-10mSv pro Untersuchung) für die Patienten. Die QCT kann auch an peripheren Messorten wie Radius und Tibia durchgeführt werden (pQCT, periphere QCT).

Ein mit Röntgenbildern der Hand oder des Unterarms arbeitendes Verfahren ist die Digital-Röntgen-Radiogrammetrie (DXR, digital-X-ray-radiogrammetry). Anhand von Röntgenbildern der Metakarpalia bzw. des Radius und der Ulna erfolgt mittels spezieller Software die Abschätzung der kortikalen Dicke und deren Umrechnung in Knochendichtewerte [18].

Die quantitative Ultrasonometrie (QUS) ist ein Messverfahren, bei dem keine Röntgenstrahlen sondern Ultraschallwellen zur Anwendung kommen. Gemessen werden die Ultraschallleitungsgeschwindigkeit (SOS, speed of sound) sowie die Breitbandultraschallabschwächung (BUA, broadband ultrasound attenuation) bzw. eine Kombinationsvariable (SI, stiffness-Index oder QUI, quantitative ultrasound index). Der Index rangiert von 0 bis 170, wobei hohe Werte mit einer hohen Knochendichte einhergehen und niedrige Werte beispielsweise bei einer Osteoporose zu messen sind [192]. Es werden unterschiedliche Ultraschallwellenlängen zwischen 0,25 und 1,25MHz eingesetzt [78]. Die Ultraschallparameter werden sowohl von der Knochenstruktur als auch vom Mineralsalzgehalt beeinflusst [64]. Als Messorte haben sich das Fersenbein und die Phalangen in zahlreichen Studien durchgesetzt. Das Fersenbein ist ein gewichtstragender Knochen, der gut zu erreichen ist und dessen Anteil an trabekulären Strukturen über 90% beträgt. Damit unterliegt es einem den Wirbelkörpern vergleichbaren Knochenstoffwechsel. In einer prospektiven Studie über 10 Jahre konnte von

Stewart et al. 2006 erkannt werden, dass durch die Messung der BUA eine ebenso gute Frakturvorhersage wie durch DXA möglich ist [195]. Man muss jedoch zwischen den einzelnen Geräten der QUS und dem Messort differenzieren, da es hier deutliche Unterschiede gibt [115]. Vorteile der QUS sind die Präzision und Schnelligkeit der Messung, die praktische Anwendbarkeit auch im ambulanten Bereich sowie die relativ geringen Anschaffungskosten der Geräte. Da keine Röntgenstrahlen verwendet werden, erfährt diese Methode eine hohe Akzeptanz in der Bevölkerung. Als Nachteile sind die noch geringen Erfahrungen im klinischen Bereich, die fehlende Standardisierung sowie das Fehlen internationaler Phantome zu nennen [75].

In strukturschwachen Regionen, in denen kein oder nur ein erschwerter Zugang für eine DXA-Messung besteht, ist bei entsprechender Risikokonstellation die Durchführung einer QUS oder anderer Osteodensitometrieverfahren gerechtfertigt. Damit können die Patienten herausgefiltert werden, bei denen pathologische Messwerte vorliegen und die einer DXA-Messung und/oder einer notwendigen Therapie zugeführt werden müssen [63, 175].

3.6.5 Laborwertbestimmungen und Histologie

Die laborchemischen Untersuchungen des Urins und des Blutes sind bei der postmenopausalen Frau mit Osteoporose in der Mehrzahl der Fälle unauffällig. Als Basisdiagnostik gilt die Bestimmung der BSG oder der CRP, eines Differentialblutbildes, des Kalziums, des Phosphats, der γ -GT, des Kreatinins, der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase, des basalen TSH sowie einer Eiweißelektrophorese [175]. Eine erweiterte Labordiagnostik sollte nur bei begründetem Verdacht auf eine sekundäre Osteopathie bzw. auffälligen Werten in der Basisdiagnostik erfolgen. Sie schließt die Messung spezifischer Knochenstoffwechselfparameter mit ein, welche die Dynamik des Knochenauf- und -abbaus reflektieren und nicht als krankheitsspezifisch missinterpretiert werden dürfen [198]. Im Rahmen von Studien kann die Messung der biochemischen Marker des Knochenumbaus ein Hinweis für das Ausmaß der fraktursenkenden Wirkung von antiresorptiven Medikamenten liefern. Für die Anwendung im klinischen Alltag sind diese Marker jedoch noch nicht ausreichend standardisiert und evaluiert [175]. Zu den Markern des

Knochenaufbaus zählen das Osteocalcin, die alkalische Phosphatase und das Prokollagen-I-Carboxypeptid. Die Pyridinoline, Desoxypyridinoline, das Hydroxyprolin, die tartrat-resistente saure Phosphatase und das N-Telopeptid gelten als Marker der Knochenresorption.

Die Indikation zur Histologie wird nur noch selten gestellt, sie sollte bei atypischen Formen, rasch progredienter oder therapierefraktärer Osteoporose, bei renaler Osteopathie und beim Verdacht auf hämatologische Erkrankungen durchgeführt werden. Für wissenschaftliche Untersuchungen zur Knochenfestigkeit und zur Medikamentenwirksamkeit hat die Histologie wieder an Bedeutung gewonnen.

3.6.6 Interpretation der Ergebnisse

Auf der Basis der Untersuchungsergebnisse durch die DXA-Methode erfolgte die heute noch gültige osteodensitometrische Einteilung der Osteoporose bzw. der Osteopenie [215]. Da sich im Alter ein physiologischer Knochenmasseverlust vollzieht, hätte ein überproportional hoher Anteil der Frauen über 70 Jahren per definitionem eine Osteoporose, ohne dass Beschwerden oder Frakturen vorliegen. Andererseits können osteoporosebedingte Frakturen auch bei einem T-Wert von größer -2,5 SD auftreten. Die davon betroffenen Patienten werden von der WHO-Definition nicht erfasst. Aus diesen Überlegungen resultiert die Notwendigkeit zur klinischen Einteilung der Osteoporose [74, 136]. Das Gesamthakturrisiko und die Indikation zur spezifischen Therapie werden durch die Kombination klinischer Risikofaktoren bestimmt. Hierbei spielen das Alter, die Knochendichte und präexistente Frakturen eine entscheidende Rolle. Es gibt derzeit noch keinen international gebräuchlichen Standard für eine Kombination unabhängiger Risikofaktoren zur Frakturermassung. Auf der Basis internationaler epidemiologischer Studien wurde vom DVO ein Risikomodell entwickelt, das die Definition Frakturrisikobasierter Schwellenwerte für die Indikationen zur Basisdiagnostik und zur Therapie der Osteoporose ermöglicht. Als wichtige Schwellenwerte gelten hier zum einen das Gesamthakturrisiko, das gegen die möglichen Nebenwirkungen einer Langzeittherapie von Pharmaka abgewogen werden muss und zum anderen der Knochendichtemesswert, ab dem eine medikamentöse Therapie

sich überhaupt als effektiv erwiesen hat. Das Ziel jeder über eine allgemeine Prävention hinausgehenden Diagnostik und Therapie der Osteoporose ist die Verminderung von Frakturen bei Personen, die ein hohes absolutes Risiko für osteoporotische Frakturen aufweisen [175].

3.7 THERAPIE DER OSTEOPOROSE

3.7.1 Basistherapie

Der primäre Ansatzpunkt der Therapie der Osteoporose stellt ihre Prävention dar. Diese orientiert sich an den klinischen Risikofaktoren und sollte Allgemeinmaßnahmen sowie individuelle Aspekte umfassen. Die Patientinnen sollen zu einem eigenverantwortlichen Umgang mit präventiven Maßnahmen wie knochenstoffwechselgesunder Ernährung und Lebensweise, regelmäßiger sportlicher Aktivität sowie Reduktion von Alkohol- und Nikotinkonsum, motiviert werden. Entsprechende Ernährungstabellen mit Kalzium- und Vitamin D-reichen Nahrungsmitteln können eine gute Orientierungshilfe bieten. Grundsätzlich sollte die Kalziumzufuhr 800-1200mg/Tag und die Vitamin D-Zufuhr 600-800IE/Tag bei prämenopausalen Frauen betragen und bei Mangelsituationen entsprechend substituiert werden. In der Postmenopause ist der Kalziumbedarf erhöht, so dass Dosierungen von bis zu 1500mg Kalzium und 1000IE Vitamin D pro Tag empfohlen werden [9]. Eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D bildet die Grundlage für eine weitere medikamentöse Therapie der Osteoporose [175]. Die Substitution von 1200mg Kalzium pro Tag konnte in einem Risikokollektiv kalziumdepletierter Frauen mit vorangegangener Fraktur die Inzidenz neuer Wirbelkörperfrakturen senken [167]. Die Wirkung der kombinierten Gabe von Kalzium und Vitamin D lässt sich durch eine Senkung der erhöhten Parathormonsekretion auf normale Werte erklären [28].

3.7.2 Physiotherapie

Die Knochenmasse korreliert mit körperlicher Aktivität, Muskelmasse und Muskelkraft. Eine regelmäßige körperliche Bewegung dient dem Aufbau und dem Erhalt der Muskulatur und schult außerdem das Koordinationsvermögen

und die Motorik. Dies trägt dazu bei, Stürze und damit die Gefahr von Frakturen zu vermindern. Eine regelmäßige körperliche Aktivität führt zu einer Steigerung der Knochendichte und damit wahrscheinlich auch zu einer Senkung der Frakturhäufigkeit [123, 210]. Es ist daher gerade im fortgeschrittenen Alter sehr wichtig, mobil zu bleiben, um einen Verlust an Muskelkraft und damit auch an Knochenmasse zu vermeiden. Eine sportliche Aktivität gemäß den individuellen Möglichkeiten wird daher in jedem Alter empfohlen.

Bei manifester Osteoporose kann zusätzlich eine professionelle Physiotherapie eingesetzt werden. Diese kann durch vielfältige Übungen zu einer Schmerzlinderung, zur Erhaltung und Verbesserung der Beweglichkeit, zur Muskelkräftigung, zur Verminderung der Sturzgefahr und damit auch zu einer Steigerung der Lebensqualität führen. Sie gliedert sich in Kraft-, Koordinations- und Ausdauertraining sowie physikalische Therapie. Eine Rehabilitation in entsprechenden Einrichtungen sowie die Anleitung der Patientinnen, in eigener Verantwortung Übungen zu Hause durchzuführen, sind anzustreben [66, 67, 158].

3.7.3 Schmerztherapie

Bei osteoporosebedingten Frakturen können akute, subakute und chronische Schmerzen auftreten. Akute Schmerzen gehen häufig einher mit einer akuten, frischen Fraktur und halten in der Regel bis zu mehreren Wochen an. Subakute Schmerzen können bei Frakturserien bzw. Sinterungsfrakturen auftreten. Die chronischen Schmerzen werden vielfach durch eine Fehlstellung (z.B. Kyphose, Lordose) ausgelöst. Davon zu unterscheiden sind sekundäre Schmerzen, die durch tendomyotische Überlastung, Thoraxkompression oder eine verkürzte Rumpfmuskulatur verursacht werden. Eine medikamentöse Schmerztherapie bei der Behandlung der Osteoporose hat zum Ziel, die Schmerzen zu lindern, ohne Koordination und Vigilanz zu beeinträchtigen. Sie soll eine ausreichende und frühzeitige Mobilisierung ermöglichen und eine Chronifizierung der Schmerzen vermeiden [175]. Die Schmerztherapie orientiert sich an dem von der WHO empfohlenen Dreistufenschema: beginnend mit einem Nicht-Opioid-Analgetikum bei leichten bis mäßig starken Schmerzen, eine Kombination aus Nicht-Opioid-Analgetikum mit einem niedropotenten Opioid-Analgetikum bei

mittelstarken Schmerzen und in dritter Stufe ein hochpotentes Opioid-Analgetikum bei sehr starken Schmerzen. Die Schmerztherapie kann durch regelmäßige Analgesie-Kontrollen mittels Schmerzskala überwacht werden.

3.7.4 Hormonersatztherapie

Die Osteoporose der Frau beruht auf einem Ungleichgewicht zwischen Knochenab- und Knochenaufbau, welches in einer negativen Knochenbilanz resultiert. Dieser physiologische Vorgang vollzieht sich in der frühen Postmenopause, in der es zur Sistierung der Östrogenproduktion in den Ovarien kommt. Die Östrogene hemmen die Differenzierung und Aktivierung der Osteoklasten und wirken der Knochenresorption entgegen. Sie reduzieren außerdem die Zytokinproduktion und führen zu einer gesteigerten Aktivität der 1 α -Hydroxylase. Das daraufhin gebildete Vitamin D steigert wiederum die intestinale Kalziumabsorption. Östrogene im Rahmen einer Hormonersatztherapie (HRT, hormone replacement therapy) werden daher den antiresorptiven Substanzen zugeordnet. Eine Hormonersatztherapie führt zu einer Zunahme der Knochendichte und zu einer Reduktion osteoporose-assoziiierter Frakturen (Empfehlungsgrad A für die fraktursenkende Wirkung laut DVO-Leitlinien) [7]. Die Therapie sollte kombiniert mit Gestagenen erfolgen, denn eine Östrogenmonotherapie birgt die Gefahr der Entwicklung eines Endometrium-Karzinoms. Die Women's Health Initiative-Studie (WHI-Studie) ist die erste Studie, die eine Senkung des Frakturrisikos in der Primärprävention durch Hormontherapie, im Vergleich zu einem Placebo, beweisen konnte. Durch eine Kombinationstherapie konnte die Häufigkeit der Schenkelhalsfrakturen von 15 (Placebo-Gruppe) auf 10 (HRT-Gruppe) Frakturen pro 10.000 Frauen pro Anwendungsjahr reduziert werden. Für Wirbelkörperfrakturen zeigen sich vergleichbare Werte [217]. Trotz dieser positiven Effekte werden die Östrogen-Gestagen-Präparate sowie die Östrogenmonotherapeutika nicht primär zur Frakturprophylaxe empfohlen, sondern lediglich *„bei postmenopausalen Frauen mit einem hohen Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassener Arzneimittel aufweisen“* (BfArM, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Zulassungsbeschränkung

zum 01.07.2004). Der Grund hierfür ist das individuell unterschiedliche Risiko-Nutzen-Verhältnis. Die WHI-Studie musste vorzeitig abgebrochen werden, weil sich in der untersuchten Gruppe, die das Hormonpräparat erhielten, häufiger kardiovaskuläre Nebenwirkungen, thrombembolische Erkrankungen, zerebrale Insulte und Fälle von Brustkrebserkrankungen ereigneten. Neben der nachgewiesenen geringeren Frakturhäufigkeit, zeigte sich außerdem ein selteneres Auftreten kolorektaler Karzinome in der Verum-Gruppe als in der Placebo-Gruppe. Bei einer Monotherapie mit Östrogenen war das Brustkrebsrisiko niedriger als in der Placebo-Gruppe. Zu den absoluten Kontraindikationen einer Hormontherapie zählen eine bestehende koronare Herzkrankheit, vorangegangene thrombembolische Ereignisse, ein Schlaganfall in der Vorgeschichte, eine Thrombophilie sowie eine schwere Einschränkung der Leberfunktion [175].

3.7.5 Selektive Östrogenrezeptormodulatoren

Die Gruppe der selective estrogen receptor modulators (SERMs) sind sowohl Östrogenrezeptoragonisten als auch -antagonisten. An Knochen- und Fettgewebe weisen sie östrogenagonistische Wirkung auf, an Endometrium und Brustdrüse jedoch östrogenantagonistische Wirkung. Einziger Vertreter dieser Substanzklasse, der für die Osteoporoseprophylaxe und –therapie zugelassen ist, ist das Raloxifen. Raloxifen ist kein Östrogen, sondern ein nichtsteroidales Benzothiopenderivat, welches in direkte Interaktion mit dem Östrogenrezeptor tritt. Der Rezeptor wird so verändert, dass daraus eine östrogene, neutrale oder antiöstrogene Wirkung resultiert. Am Knochen hat Raloxifen daher einen antiresorptiven Effekt. Es führt zur Zunahme der Knochendichte an der Wirbelsäule um 2,6% nach 36 Monaten und verringert die Inzidenz osteoporoseassoziierter Wirbelkörperfrakturen um 39% (Empfehlungsgrad A) [44, 55]. Das Risiko des Auftretens eines invasiven Mammakarzinoms kann durch Raloxifen gegenüber Placebo um 76% gesenkt werden (Empfehlungsgrad B) [37]. Nebenwirkungen einer Raloxifentherapie sind eine Thromboseneigung, Hitzewallungen und Wadenkrämpfe. Aufgrund der bleibenden psychovegetativen Frühsymptome des Östrogenmangels, ist Raloxifen besonders bei Frauen in der späten Menopause und bei Frauen, die

in geringem Maße an klimakterischen Beschwerden leiden, geeignet [76]. Bezüglich der thrombembolischen Wirkung gelten die gleichen Kontraindikationen für eine Therapie mit Raloxifen wie für die Hormonersatztherapie.

3.7.6 Bisphosphonate

Die Bisphosphonate sind Analoga des Pyrophosphats, welche eine starke Affinität zu Kalziumphosphat aufweisen. Bisphosphonate werden fest an das Knochenmineral absorbiert, vor allem dort, wo Mineral freiliegt, d.h. an den Stellen der aktiven Knochenresorption. Die Bisphosphonate hemmen die Osteoklastenaktivität, verändern deren Zellstruktur und steigern die Zellapoptose. Auch die Neubildung der osteoklastären Zellen wird verhindert. Aufgrund der hohen Affinität zu Knochen und der langfristigen Bindung an diesen, unterliegen die Bisphosphonate kaum einer Metabolisierung im Körper. Sie fördern so die Mineralisationsdichte und führen über viele Jahre zu einer zunehmenden Knochenfestigkeit. Die Hauptsubstanz der Bisphosphonate, deren Wirksamkeit in zahlreichen Studien belegt ist, ist das Alendronat. Die Anwendung von Alendronat führt bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose zu einer Verminderung von Wirbelkörperfrakturen und peripheren Frakturen (Empfehlungsgrad A). Nach einer Metaanalyse von 11 RCTs durch Cranney et al. 2002 beträgt das relative Risiko für vertebrale Frakturen bei der Einnahme von 5mg Alendronat 0,52 (95%-KI 0,43-0,65), für nichtvertebrale Frakturen und 10mg Alendronat 0,51 (95%-KI 0,38-69) [35]. Alendronat führt zu einer Zunahme der Knochendichte vor allem bei initial niedrigen Ausgangswerten. Seine Wirksamkeit ist für vier Jahre belegt [36]. Sie ist schon nach einem Jahr und bis zu sieben Jahren der Therapie nachweisbar [200]. Auch für die anderen Wirkstoffe der Bisphosphonate Risedronat, Etidronat, Ibandronat und Zoledronat, die bei postmenopausaler Osteoporose zum Einsatz kommen, konnten vergleichbare Erfolge in Studien nachgewiesen werden. Risedronat führte bei älteren Patientinnen mit nachgewiesener Osteoporose zu einer Senkung der Inzidenz von Schenkelhalsfrakturen um 40% nach 3 Jahren [130]. In einem Review zur Wirksamkeit von Risedronat bei postmenopausaler Osteoporose zeigten Cranney et al. 2003, dass das relative

Risiko für vertebrale Frakturen 0,64, für nichtvertebrale Frakturen 0,73 (Empfehlungsgrad A) beträgt [33]. In der REAL-Studie (RisedronatE and ALendronate Cohort Study) wurde festgestellt, dass Risedronat zu einer stärkeren Fraktursenkung im ersten Jahr der Therapie im Vergleich zu Alendronat führt [185]. Ibandronat führt in einer Dosierung von 2,5mg pro Tag zu einer Senkung der vertebralen Frakturrate von 50% im Verlauf von drei Jahren (Empfehlungsgrad A) [45]. Auch für Etidronat konnte eine fraktursenkende Wirkung mit einem relativen Risiko von 0,63 (95%-KI 0,44-0,92) nachgewiesen werden, jedoch keine Wirkung auf nichtvertebrale Frakturen (Empfehlungsgrad B) [34].

Bisphosphonate haben ein relativ günstiges Nebenwirkungsprofil. Sie können zu Reizungen im Magen-Darm-Trakt führen und sollten daher bei Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden nicht oral angewendet werden. Durch die geringe Verstoffwechslung im Körper ist neben der täglichen auch eine wöchentliche oder monatliche Gabe möglich. Außerdem wurden Wirkstoffe zur intravenösen Darreichung entwickelt, die immer mehr Bedeutung in der Behandlung der Osteoporose gewinnen. Die Möglichkeiten der monatlichen, vierteljährlichen bis hin zu jährlichen Gabe tragen wesentlich zu Verbesserung der Patientencompliance bei. Für die einmal jährliche, intravenöse Gabe von Zoledronat bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose konnte im Zeitraum von 36 Monaten eine Frakturrisikoreduktion von 70% für Wirbelkörperfrakturen und 41% für Hüftfrakturen erreicht werden. Es zeigte sich außerdem eine Verbesserung der Knochendichte unter der Therapie mit Zoledronat im Gegensatz zu Placebo [17]. In einer weiteren Studie von Lyles et al. 2007 zeigte sich durch die Anwendung von Zoledronat innerhalb von 90 Tagen nach operativer Versorgung einer Hüftfraktur eine Risikoreduktion für ein neues Frakturereignis von 35%. Des Weiteren war die Sterblichkeitsrate innerhalb der Zoledronat-Gruppe niedriger als in der Placebo-Gruppe (9,6% versus 13,3%) [125]. Zoledronat ist daher zur Therapie der Osteoporose offiziell zugelassen.

Die Anwendung von Bisphosphonaten ist bei Vorliegen einer Hypokalzämie, schweren gastrointestinalen Erkrankungen und bei Niereninsuffizienz kontraindiziert.

3.7.7 Parathormon

Das Parathormon ist ein Peptidhormon, das in den Nebenschilddrüsen produziert und bei einem niedrigen Kalziumspiegel sezerniert wird. Durch Stimulierung der Kalziummobilisation aus dem Knochen führt es zu Anhebung des Kalziumspiegels im Blut. Eine kontinuierliche Gabe von Parathormon würde die Effekte eines Hyperparathyreoidismus simulieren und in Folge dessen zu einem verstärkten Knochenabbau führen. Es wurde jedoch festgestellt, dass die tägliche subkutane Injektion von 20µg rekombinantem humanem Parathormons (Teriparatid) zu einem allgemein erhöhten Knochenumbau führt, wobei das Übergewicht auf Seiten des Knochenaufbaus liegt. Reeve et al. erkannte bereits 1980 den osteoanabolen Effekt des Parathormons [168]. Die Wirkung von Teriparatid lässt sich zum einen über eine verminderte Apoptose osteoblastärer Zellen, zum anderen über die Stimulation von Präosteoblasten durch den Wachstumsfaktor IGF-1, erklären. Teriparatid ist für die Senkung osteoporoseassoziierter Wirbelkörperfrakturen (Empfehlungsgrad A) als auch peripherer Frakturen (Empfehlungsgrad B) zugelassen [175]. In einer zweijährigen Studie durch Neer et al. 2001 konnten unter Teriparatid eine Zunahme des Knochenmineralsalzgehalts sowie eine Abnahme vertebraler und nichtvertebraler Frakturen festgestellt werden. Die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule stieg durch Teriparatid von 9% auf 13% an (Femurhals 3% auf 6%). Die Inzidenz von vertebralen Frakturen im Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 21 Monaten betrug 4-5% in der Teriparatid-Gruppe, im Gegensatz zu 14% in der Placebo-Gruppe, was einem relativen Risiko von 0,35 (95%-KI 0,22-0,55) entspricht. [143]. Bei einer Dosis von 40µg ist ein stärkerer Anstieg der Knochendichte zu erreichen als bei Gabe von 20µg. Die Wirkung auf die Frakturnrate ist langfristig jedoch vergleichbar [121]. In Knochenbiopsien zeigte sich nach einer 18- bis 36-monatigen Gabe von Teriparatid eine Verbesserung der Mikrostruktur des Knochens mit Verbreiterung der Bälkchen und Verstärkung des trabekulären Netzes [46]. Als unangenehme Nebenwirkungen von Teriparatid sind Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindel und Wadenkrämpfe zu nennen. Kontraindikationen für die Anwendung von Teriparatid sind eine Hyperkalzämie, die chronische Niereninsuffizienz, andere metabolische Knochenkrankheiten außer Osteoporose und eine vorangegangene Strahlentherapie, bei der das Skelett im Strahlenfeld lag [175].

3.7.8 Tibolon

Tibolon ist ein synthetisches Steroid mit östrogenen, gestagenen und androgenen Eigenschaften. Je nach Enzymausstattung des Zielgewebes kann die Anwendung von Tibolon daher unterschiedliche Effekte haben: Sie verhindert den postmenopausalen Knochenabbau, lindert Hitzewallungen sowie Schweißneigung und wirkt sich positiv auf die Stimmungslage aus. In bisher wenigen Studien wurde ein positiver Einfluss des Tibolon auf die Knochendichte beobachtet [54]. Ergebnisse zu Wirksamkeit bei manifester Osteoporose liegen noch nicht vor.

3.7.9 Strontium

Strontiumranelat hat eine hohe Affinität zum Knochengewebe. Es führt zur Aktivierung und Kollagensynthese der Osteoblasten und hemmt gleichzeitig die Differenzierung und Resorptionsfähigkeit osteoklastärer Zellen. In einer oralen Dosis von 2g/Tag ist diese Substanz zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zugelassen (Empfehlungsgrad A für die Senkung von Wirbelkörperfrakturen und peripheren Frakturen). Im Rahmen der SOTI-Studie (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) zeigte sich in der mit Strontium behandelten Gruppe eine Senkung des Risikos für Wirbelkörperfrakturen um 41% im Vergleich zur Placebo-Gruppe, bei einem Durchschnittsalter von 70 Jahren. Diese Wirkung war nach einem Jahr nachweisbar [31, 133].

3.7.10 Calcitonin

Calcitonin wird als körpereigenes Hormon in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet. Bei erhöhtem Kalziumspiegel wird es ins Blut abgegeben und bewirkt durch Hemmung der Osteoklasten einen verstärkten Einbau von Kalzium in den Knochen. Calcitonin liegt als Medikament in einer parenteralen und nasalen Applikationsform vor und wird den antiresorptiven Substanzen zugeordnet. Als Nasenspray ist es für die Behandlung und Prävention der postmenopausalen Osteoporose zugelassen (Empfehlungsgrad B für die Senkung von Wirbelkörperfrakturen). Bei einer Applikation von 200IE pro Tag konnte eine Zunahme der Knochendichte sowie eine Reduktion des Risikos für

Wirbelkörperfrakturen um 36% nachgewiesen werden [32]. Calcitonin ist bei einer bestehenden Hypokalzämie kontraindiziert. Einen positiven Nebeneffekt bietet die analgetische Wirkung des Calcitonins [183, 184]. Es ist ein Medikament, dass daher gut bei Knochenschmerzen aufgrund von Frakturen angewendet werden kann [126].

3.7.11 Fluoride

Die Fluoride gehören zur Klasse der osteoanabolen Wirkstoffe, da sie zu einer Stimulation der Osteoblasten führen. Allerdings scheint sich die mechanische Belastbarkeit des Knochens unter Fluoridtherapie nicht zu verbessern. Im Verlauf mehrerer Studien wurde ein Auftreten peripherer Frakturen während der Therapie mit Fluoriden beobachtet. Insgesamt ist die Studienlage widersprüchlich [80]. Eine protektive Wirkung auf die Inzidenz neuer Wirbelkörperfrakturen bei manifester Osteoporose konnte für eine niedrig dosierte Therapie mit Natrium-Monofluorophosphat in Kombination mit Kalzium, im Gegensatz zu Kalziumgabe allein, nachgewiesen werden (Empfehlungsgrad B für die Verminderung von Wirbelkörperfrakturen bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose) [169].

3.7.12 Therapiedauer

Die manifeste postmenopausale Osteoporose ist eine chronische Erkrankung und bedarf einer langjährigen Therapie. Diese sollte mindestens drei bis fünf Jahre dauern, um sichere Aussagen zur fraktursenkenden Wirkung der angewendeten Substanz machen zu können. Nach dieser Zeit sollte die Krankheitssituation der Patientin neu evaluiert werden. Für Teriparatid ist die Dauer der Therapie auf 18 Monate beschränkt. Wichtig ist die rasche Einleitung einer möglichen Therapie im Falle einer neu aufgetretenen Fraktur. Das in diesem Fall erhöhte Risiko für eine weitere Fraktur kann durch eine medikamentöse Therapie innerhalb der ersten sechs bis zwölf Monate reduziert werden [101].

3.7.13 Die Behandlung osteoporotischer Frakturen

Die Behandlung osteoporotischer Frakturen ist eine Domäne der Traumatologie des Alters, welche im Hinblick auf die demographische Entwicklung der westlichen Welt sowohl medizinisch als auch gesellschaftspolitisch eine zunehmende Bedeutung erfährt. Die Prädilektionsstellen osteoporose-assoziiierter Frakturen sind das coxale Femur, der distale Radius, die Wirbelkörper und der proximale Humerus. Ziele der Therapie beinhalten die Schmerzfreiheit, die Funktionalität sowie die Belastbarkeit und damit den bestmöglichen Erhalt der Mobilität und Selbständigkeit. Die Entscheidung über ein konservatives oder operatives Vorgehen bei der Behandlung osteoporoseassoziiierter Frakturen sollte in spezialisierten Zentren unter Beachtung des individuellen Gesamtbildes der Patientin erfolgen.

4 SCHWANGERSCHAFTSASSOZIIERTE OSTEOPOROSE

4.1 KNOCHENMETABOLISMUS IN DER SCHWANGERSCHAFT UND STILLZEIT

4.1.1 Hormonelle Einflüsse

Während einer Schwangerschaft passt sich der mütterliche Organismus den Bedürfnissen des heranwachsenden Kindes und dessen Geburt durch vielfältige Mechanismen an. Gesteuert werden diese Anpassungsvorgänge durch die veränderten hormonellen Einflüsse. Progesteron dient nach Implantation der Blastozyste der Bildung und Erhaltung der Dezidua, d.h. des Endometriums während der Schwangerschaft. In dieser Zeit wird es in der Plazenta gebildet. Die Blutspiegel steigen bis zum dritten Trimenon an. Auch die Östrogene werden während der Schwangerschaft durch die Plazenta sezerniert und erreichen vor der Entbindung ihre Maximalwerte. Als wichtigstes placentares Hormon gilt das humane Choriongonadotropin (β HCG), welches in der Frühschwangerschaft rasch ansteigt und damit die Aufrechterhaltung des Corpus luteum und die dortige Produktion der Steroidhormone ermöglicht. Das humane Plazentalaktogen (hPL) stellt ebenfalls ein Hauptprodukt der Plazenta dar. Es stimuliert die Entwicklung der Brustdrüse und hat außerdem kontrainsulinäre sowie lipolytische Eigenschaften. Es steigt im Laufe der Schwangerschaft stetig an, vor der Entbindung fallen die Werte allmählich ab. Die Produktion und Sekretion von Prolaktin erfolgt im Hypophysenvorderlappen (Adenohypophyse). Prolaktin dient zur Vorbereitung der Brustdrüse auf die Laktation.

Die Anpassungsvorgänge des mütterlichen Organismus beinhalten unter anderem einen erhöhten Sauerstoffverbrauch, eine Verminderung des arteriellen Mitteldrucks, eine Zunahme des Herzminutenvolumens und des Plasmavolumens sowie ein Anstieg der Erythrozyten- und der Leukozytenzahl. Überdies kommt es zu Eisenmangel, einer Eisenmangel- und/oder Verdünnungsanämie sowie einer Hyperkoagulabilität des Blutes. In der Niere zeigen sich die hormonalen Veränderungen in einem erhöhten renalen Blutfluss und einer gesteigerten glomerulären Filtrationsrate [15].

4.1.2 Kalziumhaushalt in der Schwangerschaft

Der Kalziumhaushalt unterliegt physiologischen Veränderungen in der Schwangerschaft. Der Kalziumbedarf ist vor allem im letzten Trimenon erhöht, wenn ausreichend Kalzium für den Aufbau des fetalen Skeletts bereitgestellt werden muss. Der Kalziumshift von der Mutter zum Kind kann dann 30g betragen [190]. Der Kalziumspiegel im Blut wird über verschiedene Mechanismen dem erhöhten Bedarf angepasst. Dies kann zum einen über eine erhöhte Kalziumabsorption aus dem Darm geschehen, zum anderen aufgrund einer verminderten Kalziumausscheidung im Urin und außerdem durch eine gesteigerte Kalziummobilisation aus dem Knochen [104]. Die Steigerung der Kalziumabsorption im Dünndarm kann schon in der Frühschwangerschaft nahezu verdoppelt werden und passt sich damit den Bedürfnissen im Verlauf der Schwangerschaft an [114]. Sie wird über das aktive Vitamin D oder Calcitriol gesteuert. Es kommt zu einer Steigerung der Synthetisierung des 1,25-Dihydroxy-Vitamin D von 150pmol/l in der siebten Schwangerschaftswoche auf 360pmol/l nach der 36. Schwangerschaftswoche, im Vergleich zu 100pmol/l sechs Wochen postpartal [180]. Neben der Hydroxylierung des 25-Hydroxy-Vitamin D in der Niere wird auch eine 1 α -Hydroxylase-Aktivität in der Plazenta vermutet [49, 212]. Im Gegensatz zu einer reduzierten Kalziumausscheidung im Urin kommt es während der Schwangerschaft zu einer gesteigerten Kalziurie [40, 59]. Diese Hyperkalziurie ist auf die in der Schwangerschaft physiologisch erhöhte glomeruläre Filtrationsrate zurückzuführen [16]. Messungen des Parathormons im Blut zeigen normale bis erniedrigte Werte in der Schwangerschaft [12, 172, 205, 214]. Eine wichtigere Rolle der Bioaktivität des Parathormons wird einem dem Parathormon verwandten Molekül zugewiesen, dem Parathormon related peptide (PTHrP). Durch Strukturähnlichkeit bindet es an die gleichen Rezeptoren in der Niere und im Knochen wie das Parathormon [118]. PTHrP wird während der Schwangerschaft zum einen in der Plazenta [22] und zum anderen von den fetalen Nebenschilddrüsen gebildet [2]. Es fördert den transplazentaren Kalziumtransport von der Mutter zum Fetus [181]. Auch die Knochenstoffwechselfparameter weisen Veränderungen während der Schwangerschaft auf: Die Werte von Osteocalcin, der alkalische Phosphatase und des Prokollagen-I-Carboxypeptid sind reduziert oder unverändert im ersten

Trimenon, wohingegen ihre Konzentration im dritten Trimenon zunimmt [16]. Die Marker für die Knochenresorption wie Pyridinoline, Desoxypyridinoline und N-Telopeptid zeigen im Schwangerschaftsverlauf ansteigende Werte [218, 221]. Die Interpretation der Knochenstoffwechselfparameter ist nach Naylor et al. 2000 im Hinblick auf die vorhandene Hämodilution, die gesteigerte renale Filtration und die mögliche Produktion von Substanzen durch den Fetus und auch durch die Plazenta als schwierig und nicht eindeutig anzusehen [141].

4.1.3 Knochendichte im Verlauf der Schwangerschaft

Wäre der mütterliche Knochen die einzige Quelle, um den Kalziumbedarf des Fetus zu decken, würde eine Schwangerschaft einen Knochenmasseverlust von ca. 3% für jede Frau bedeuten [190]. Tatsächlich konnte in Langzeitstudien ein Verlust von bis zu 5% der Knochenmasse an der Wirbelsäule im Verlauf einer Schwangerschaft beobachtet werden [16, 109, 113, 139, 141]. Ultrasonometrische Messungen zeigen eine lineare Verminderung der SOS und der BUA vom ersten bis zum letzten Trimenon einer Schwangerschaft [86, 97, 162, 192, 203, 218]. Zusätzlich zu den verminderten Messwerten der QUS zeigen sich auch die Stoffwechselfparameter des Knochenaufbaus und der Knochenresorption im dritten Trimenon erhöht, als Zeichen eines gesteigerten Knochenumbaus [91, 218]. Die Marker des Knochenmetabolismus steigen im Vergleich von Einlings- zu Mehrlingsschwangerschaften unterschiedlich stark an. Das 25-Hydroxy-Vitamin D ist bei Mehrlingsschwangerschaften erhöht, das 1,25-Dihydroxy-Vitamin D hingegen ist im Vergleich zu Einlingschwangerschaften erniedrigt. Dies wird auf einen größeren Bedarf an Kalzium und damit auch an Vitamin D bei Frauen, die mehr als einen Fetus austragen, zurückgeführt [148]. Des Weiteren fand To et al. 2003 eine Korrelation eines geringeren Knochenmineralsalzverlustes mit initial niedriger Knochendichte und einer Zunahme des Körperfetts im Laufe der Schwangerschaft [199]. Sowers et al. 2000 benannte drei Faktoren, die einen Knochendichteabfall während der Schwangerschaft begünstigen: Das junge Alter der Gebärenden, deren Körperwachstum noch nicht abgeschlossen ist, eine relativ hohe Knochendichte zu Beginn der Schwangerschaft und die Nulliparität [192].

4.1.4 Knochenstoffwechsel in der Stillzeit

Auch nach der Entbindung des Kindes herrscht im mütterlichen Blut zur Produktion der Muttermilch ein erhöhter Kalziumbedarf. Nach dem Ausstoßen der Plazenta sinken die Spiegel von Östradiol, Progesteron und hPL ab. Prolaktin wird zur Hauptdeterminanten des Hormonhaushalts im Postpartum. Dieser ist gekennzeichnet durch einen relativ hohen Prolaktin-Spiegel bei niedrigem Östrogen- und Progesteron-Spiegel. Prolaktin wird bei Stimulation der Brustdrüse durch das Saugen des Kindes bis zu 150fach verstärkt ins Blut der Mutter ausgeschüttet. Hauptangriffsorte sind die alveolären Epithelzellen, in denen die Milchproduktion stattfindet. Außerdem bewirkt Prolaktin durch zentrale Suppression der GnRH-Ausschüttung im Hypothalamus einen relativen Östrogenmangel und damit eine sekundäre Amenorrhoe.

Oxytozin ist ein Hormon, das im Hypophysenhinterlappen (Neurohypophyse) gebildet und wie Prolaktin ins Blut abgegeben wird, wenn das Kind an der Brust der Mutter saugt. Oxytozin regt die myoepithelialen Zellen der Brustdrüse zur Kontraktion an. Die Konzentration der beiden Hormone im Blut wird durch die Häufigkeit des Anlegens sowie des Entleerens der Brust beeinflusst. Bei Einsatz von Prolaktinhemmern (Dopaminagonisten) kommt es zum Versiegen der Milchproduktion. Dieser Effekt wird zum Abstillen genutzt [88]. Ein weiterer Wirkungsort des Oxytozins ist die Uterusmuskulatur. Das Stillen fördert daher die Involution des Uterus. Oxytozin zeigt zusätzlich nervale Komponenten, da es sowohl den Aufbau der Mutter-Kind-Bindung als auch die Stressbewältigung positiv beeinflusst. Die gastrointestinale Mobilität und Resorption von Nährstoffen wird durch Oxytozin verstärkt. Die Bereitstellung von Substraten für die Milchproduktion wird dadurch verbessert. Die Muttermilch enthält neben Kohlenhydraten und Fetten wichtige Immunglobuline, Aminosäuren, Enzyme, Mineralstoffe und Vitamine zur optimalen Versorgung des Kindes. Die Ernährung durch Muttermilch schützt das Neugeborene vor Infektionen und Allergien; es fördert seine körperliche und geistige Entwicklung und verhindert die Entstehung chronischer Krankheiten [58].

Der Kalziumgehalt der Muttermilch beträgt nach drei Monaten postpartal ca. 168mg/Tag bei einer Milchmenge von 600ml/Tag und steigert sich auf ca. 280mg/Tag im sechsten Monat, wenn die Milchproduktion ca. 1l beträgt [190]. Uemura et al. 2002 berechnete, dass während der Laktationsperiode ca. 40g

Kalzium von der Mutter auf das Kind übertragen werden. Das bedeutet noch höhere Anforderungen an den mütterlichen Organismus als während der Schwangerschaft [205].

Tatsächlich bestätigen mehrere Studien einen Knochendichteverlust von 3-9% an Wirbelsäule und Hüfte, vor allem in den ersten drei bis sechs Stillmonaten, der nach Abstillen und Wiedereinsetzen der Menstruation reversibel sein kann [103, 108, 116, 117, 124, 156, 172]. Die Erholung der Knochendichte zu den präpartalen Ausgangswerten zeigte sich in einer Studie unabhängig von der Stilldauer [116]. Die Dauer der sekundären Amenorrhoe ist eine Determinante für einen Knochenmasseverlust in der Stillzeit [104]. Die intestinale Kalziumaufnahme ist während der Stillzeit nicht gesteigert, auch Messungen des 1,25-Dihydroxy-Vitamin D ergaben gleiche Werte bei Stillenden und Nichtstillenden. Auch zeigt sich die dietätische Kalziumzufuhr als nicht entscheidend für den Verlauf der Knochendichtemesswerte in der Stillzeit [104, 190]. Es wird daher eine gesteigerte renale Konservierung des Kalziums vermutet. PTH greift in diesen Mechanismus entscheidend ein, jedoch konnte während der Stillzeit sowohl ein erhöhter als auch ein konstanter PTH-Spiegel nachgewiesen werden. In diesem Zusammenhang muss man erneut das Auftreten von PTHrP diskutieren. Vor allem zu Anfang der Stillperiode ließen sich erhöhte Werte dieses Hormons nachweisen. In Tierversuchen konnte die Produktion von PTHrP im Brustdrüsengewebe von Ratten, sowie eine Koexistenz von erhöhten Prolaktin-Spiegeln mit der Produktion von PTHrP, beobachtet werden [190]. Wichtige Einflussfaktoren für den Knochenstoffwechsel in der Stillzeit sind nach Kalkwarf et al. 2002 das PTHrP, das Estradiol und das Prolaktin [104]. Bei jungen Müttern zwischen 15 und 18 Jahre kommt es in der Studie von Bezerra et al. 2004 zu einer unzureichenden Erholung der Knochendichtewerte nach dem Abstillen. Es wird daher vermutet, dass eine Schwangerschaft und Stillzeit in der Adoleszenz die physiologische Knochenentwicklung negativ beeinflussen kann [14]. In einer Zwillingsstudie konnte ein negativer Effekt von Schwangerschaften und Stillperioden auf die spätere Knochendichte nicht bestätigt werden [154], ebenso wenig in dem Vergleich von Frauen, die sechs oder mehr Kinder ohne Erholungsintervall geboren und jedes Kind für mindestens sechs Monate gestillt hatten, zu gleichaltrigen Frauen ohne Kinder [92].

4.2 OSTEOPOROSE IN DER SCHWANGERSCHAFT UND STILLZEIT

4.2.1 Definition

Orientierend an der osteodensitometrischen Definition der Osteoporose wurde der Begriff der schwangerschaftsassozierten Osteoporose geprägt, d.h. eine Osteoporose mit oder ohne Frakturen, die im Verlauf einer Schwangerschaft oder der darauf folgenden Stillzeit auftritt. Von dieser seltenen Erkrankung wurde bisher nur in wenigen Studien und Fallvorstellungen berichtet [110]. Wie in den vorigen Kapiteln beschrieben, ist eine Abnahme der Knochendichte sowohl in der Schwangerschaft als auch in der Stillzeit festgestellt worden. Wie diese Veränderungen im Knochenstoffwechsel einer schwangeren Frau zu einer Osteoporose führen können, bleibt jedoch unklar. Die wenigen beschriebenen Fälle geben Hinweise darauf, dass oftmals junge Erstgebärende im dritten Trimenon oder postpartal betroffen sind. Zu 70% soll die Erkrankung im Rahmen der ersten Schwangerschaft auftreten [201]. Die vorhandenen Daten beschränken sich häufig auf den klinischen Verlauf, Pathophysiologie und Risikofaktoren bleiben unbekannte Parameter. Bezüglich des weiteren Verlaufs nach Feststellung einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose gibt es unterschiedliche Angaben: Es kann sowohl zu einer Verbesserung als auch zu einer Verschlechterung der klinischen Situation kommen, so dass eine weitere Schwangerschaft möglicherweise ohne erneute Beschwerden abläuft, es jedoch auch zu einer deutlichen Einschränkung der Mobilität und Lebensqualität aufgrund weiterer Frakturen kommen kann [187, 207].

4.2.2 Klinische Symptome

Patientinnen mit einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose klagen häufig über Rückenschmerzen sowie Probleme beim Gehen. Die Symptome treten in den meisten der bisher beschriebenen Fälle im letzten Trimenon oder kurz nach der Entbindung auf [110]. Auch die in der Schwangerschaft physiologische Hyperlordose kann Rückenschmerzen verursachen. Treten jedoch plötzlich starke Rückenschmerzen auf und sind diese mit einer Einschränkung der Mobilität verbunden, sollte das mögliche Vorliegen einer Wirbelkörperfraktur beachtet und diese durch weiterführende Diagnostik

ausgeschlossen werden. Auch Schmerzen im Bereich der Hüfte oder der Knöchel sind beschrieben worden. Im Verlauf der Erkrankung kann der Patientin eine Körpergrößenminderung auffallen. Nach den Untersuchungen von Smith et al. 1998 sind die betroffenen Frauen häufig junge Erstgebärende im mittleren Alter von 27 Jahren [187]. Die klinischen Symptome sind individuell sehr unterschiedlich und in keiner Weise einem Regelkatalog unterworfen. Das Vorliegen einer Fraktur, und deren Assoziation zu einer zugrunde liegenden osteoporosetypischen Knochenstruktur, wird häufig aus Unkenntnis und Unglaube nicht bzw. zu spät erkannt. Nur wenige der Allgemein- und Frauenärzte sowie der häufig zu Rate gezogenen Orthopäden kennen dieses Krankheitsbild und können die Symptome richtig deuten.

4.2.3 Diagnostische und therapeutische Möglichkeiten

Sowohl in der Diagnostik als auch bei der Therapie gibt es keine Richtlinien bei dem Verdacht auf eine schwangerschaftsassoziierte Osteoporose. Man versucht daher, sich an den Erkenntnissen und Erfahrungswerten der primären Osteoporose zu orientieren. Jeder apparativen Diagnostik muss eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung vorausgehen. Erbliche Disposition oder bestehende Grunderkrankungen, die das Auftreten einer sekundären Osteoporose begünstigen, müssen ausgeschlossen werden. Es sollte vor allem nach chronisch-entzündlichen und endokrinologischen Erkrankungen, bekannten Stoffwechselstörungen sowie nach einer Essstörung wie Anorexia nervosa gefragt werden. Auch eine ausführliche Medikamentenanamnese ist von Bedeutung. Als osteopen wirkende Pharmazeutika sind im Rahmen einer Schwangerschaft vor allem die unfractionierten Heparine (UFH) und die Glukokortikoide zu beachten. Heparine werden beispielsweise zur Thromboseprophylaxe bei Bettruhe wegen vorzeitiger Wehentätigkeit verordnet. Eine Therapie mit UFH kann zu einem Knochendichteverlust an der Lendenwirbelsäule von 5,2% führen [56]. In einer Studie von Dahlman et al. 1993 erlitten 2,2% der untersuchten schwangeren Frauen unter Therapie mit unfractionierten Heparinen eine Wirbelkörperfraktur [41]. Die niedermolekularen Heparine (NMH) sollen einen geringeren Effekt auf die Knochendichte haben. In einer Studie von Shefras et al. 1995 kam es durch die Behandlung mit

Enoxaparin in der Schwangerschaft zu keinem zusätzlichen Knochendichteverlust als dem physiologischen Knochendichteverlust [182].

Bei der körperlichen Untersuchung sind auf die Zeichen einer manifesten Osteoporose, wie eine Verringerung der Körpergröße, am besten im Vergleich zur eingetragenen Körpergröße im Pass, Verkleinerung des Rippen-Becken-Abstands sowie Vergrößerung des Finger-Boden-Abstands, außerdem auf lokale Schmerzpunkte und das Tannenbaum-Phänomen, zu achten. Die Beurteilung der Lendenlordose kann durch die im Rahmen der Schwangerschaft verstärkte Hyperlordose schwierig sein [87].

Neben der Anamnese kann auch eine Untersuchung der Stoffwechselfparameter des Knochenaufbaus (Osteocalcin, alkalische Phosphatase, Prokollagen-I-Carboxypeptid) und des Knochenabbaus (tartrat-resistente saure Phosphatase, Hydroxyprolin, Pyridinolin und Deoxypyridinolin) im Blut bzw. im Urin erfolgen. Die Beurteilung dieser Parameter am Ende der Schwangerschaft und während der Stillperiode kann jedoch aufgrund des physiologisch gesteigerten Knochenumbaus in dieser Zeit erschwert sein. Es liegen keine Normwerte diesbezüglich vor. Daher besteht keine Empfehlung zur Bestimmung der Knochenstoffwechselfparameter beim Vorliegen einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose.

Die Diagnose einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose ist schwierig zu stellen und wird oftmals erst nach Beendigung der Schwangerschaft formuliert. Bis dahin haben die Betroffenen möglicherweise schon eine monatelange Leidensgeschichte hinter sich, in der sie von einem Arzt zum nächsten geschickt wurden, häufig ohne richtungsweisende Ergebnisse. Nach der Entbindung ist die Durchführung einer radiologischen Bildgebung unkompliziert und kostengünstig möglich. Sie kann helfen, eine Fraktur zu erkennen, bietet jedoch keine sichere diagnostische Methode. Eine DXA-Messung, welche während der Schwangerschaft aufgrund der erhöhten Strahlenbelastung nicht durchführbar ist, kann sich dem anschließen.

Der quantitativen Ultraschallsonometrie und auch der MRT kommt als diagnostische Methode während der Schwangerschaft eine besondere Bedeutung zu. Die MRT ermöglicht die differenzierte Beurteilung von Knochen- und Weichteilstrukturen sowie eine Erhebung des Frakturstatus [211]. Die Messungen von SOS und BUA durch die quantitative Ultraschallsonometrie erlauben

eine Beurteilung der Knochenstruktur. Die Messungen erfolgen am Os calcaneus und/oder an den Phalangen und machen die QUS zu einer einfachen, auch ambulant anwendbaren und röntgenstrahlungsfreien Methode, welche daher vor allem bei den schwangeren Frauen eine größere Akzeptanz erfährt [89]. Die QUS ist eine der DXA vergleichbare Methode der Diagnosestellung und Frakturvorhersage in der Osteoporosediagnostik [65].

Die therapeutischen Möglichkeiten bei einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose richten sich nach den allgemeinen Empfehlungen zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose. Von Bedeutung sind in diesem speziellen Fall der Osteoporose die Erkennung möglicher Prädispositionen zur Entstehung sowie die Prävention dieser Erkrankung. Bisher fehlen die nötigen Untersuchungen und Hinweise, die eindeutige Risikofaktoren einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose darlegen können. Als allgemein präventiv wirksame Maßnahmen lassen sich jedoch, anlehnend an den Empfehlungen zur postmenopausalen Osteoporose, auch hier eine gesunde Ernährung mit ausreichender Zufuhr von Kalzium und Vitamin D, sowie ein Lebensstil, der regelmäßige körperliche Aktivität und die Vermeidung von bestimmten Noxen wie z.B. Nikotin beinhaltet, empfehlen [87]. Die zusätzliche Einnahme von 1-2g Kalzium und 800IU Vitamin D wird bisher nicht allen Schwangeren empfohlen, sollte aber in so genannten high-risk groups erfolgen [138]. Nach Prentice et al. 1995 beeinflusst eine Kalziumsupplementierung weder den Kalziumgehalt der Muttermilch noch die Knochendichte der Mutter während der Stillperiode [166]. Daten zur Wirksamkeit einer additiven Kalziumgabe bei erniedrigter Knochendichte bis hin zu Osteoporose liegen noch nicht ausreichend vor. Weitere Möglichkeiten der Prävention stellen die Minimierung von Phasen der Immobilität sowie ein vorsichtiger Umgang bei der Therapie mit den genannten osteopen wirkenden Medikamente dar. Tritt eine Osteoporose mit multiplen Frakturen am Ende der Schwangerschaft auf, muss die frühzeitige Beendigung der Schwangerschaft diskutiert werden. Die Schwangere sollte in spezialisierten Zentren der Geburtshilfe und Neonatologie aufgenommen werden, um eine umfassende Betreuung der Mutter und auch des Kindes zu gewährleisten. Im Falle der manifesten Osteoporose scheint die Verordnung von 2g Kalzium und 800 IU Vitamin D gerechtfertigt [89].

Die medikamentöse Therapie mit Bisphosphonaten ist eine „off-label“-Gabe, da die Bisphosphonate nicht zur Therapie der schwangerschaftsassozierten Osteoporose zugelassen sind. In einer Fallbeschreibung von Hellmeyer et al. 2007 konnte ihre Effektivität bei der postpartalen Behandlung einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose nachgewiesen werden [90]. Bisher liegen keine Studienergebnisse zu Langzeitwirkungen der Bisphosphonate auf den mütterlichen und den kindlichen Organismus vor. Im Tierversuch konnte Patlas et al. 1999 bei schwangeren Ratten nachweisen, dass sich die Bisphosphonate im fetalen Skelett anreichern [153]. Im Allgemeinen wird mit den jungen Müttern der Abschluss der Familienplanung sowie eine begleitende Empfängnisverhütung vor Beginn einer Bisphosphonattherapie diskutiert. Auch Teriparatid bietet sich zur Therapie der schwangerschaftsassozierten Osteoporose an. Ziller et al. publizierte 2007 den Fall einer Patientin mit schwerer, manifester Osteoporose nach ihrer zweiten Entbindung, die durch die s.c.-Injektionen von Teriparatid erfolgreich behandelt werden konnte. Es kam in dem 18-monatigen Behandlungszeitraum zu einer Zunahme der Knochendichte an der Wirbelsäule von 36% bzw. 13,8% an der Hüfte, erneute Frakturen traten nicht auf [226].

Da das Stillen durch eine sekundäre Amenorrhoe einen physiologischen Knochendichteverlust verursachen kann, ist es bei Vorliegen oder Verdacht auf eine schwangerschaftsassozierte Osteoporose kontraindiziert [170, 188]. Es ist anzunehmen, dass durch das Stillen eine Rückkehr zu normalen Knochendichtewerten zusätzlich verzögert oder sogar unmöglich gemacht wird.

5 FRAGESTELLUNG UND ERGEBNISTEIL

5.1 FRAGESTELLUNG

Die schwangerschaftsassozierte Osteoporose, d.h. eine Osteoporose gemäß der allgemein gültigen WHO-Definition, die in unmittelbarem Zusammenhang mit einer Schwangerschaft oder der darauf folgenden Stillzeit auftritt, wird in der bisher veröffentlichten Literatur als eine seltene Erkrankung eingestuft. Aus der Unkenntnis über die Pathogenese und den möglichen Risikofaktoren für die Entstehung dieser Erkrankung, entwickelte sich die Motivation zur Durchführung der vorliegenden Arbeit.

Die Fragestellungen, die im Vorfeld formuliert wurden, lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Gibt es bestimmte Merkmale und Risikofaktoren, die bei der Entwicklung einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose eine Rolle spielen?
2. Welche Bedeutung hat bei der Krankheitsentstehung die Biografie einer Patientin, d.h. die Herkunft, persönliche und regionale Merkmale, der Beruf, das soziale Umfeld sowie medizinische Faktoren, insbesondere die gynäkologische Anamnese?
3. Inwiefern unterscheiden sich Frauen mit schwangerschaftsassoziierter Osteoporose von gleichaltrigen Frauen ohne vergleichbare Symptome im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft?
4. Können Angaben zur Anamnese der schwangerschaftsassozierten Osteoporose neue Erkenntnisse über Krankheitsverlauf und bewährte diagnostische Verfahren liefern?
5. Lässt sich aus den erworbenen Erkenntnissen anschließend ein Risikoprofil erstellen, das es möglich macht, die Erkrankung in Zukunft frühzeitig zu erkennen und zu behandeln?

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Fall-Kontroll-Studie zur schwangerschaftsassozierten Osteoporose. In die Studie eingeschlossen wurden daher Frauen, bei denen im Rahmen einer Schwangerschaft eine Osteoporose diagnostiziert worden war. Zu 71 dieser betroffenen Frauen konnten 71 zugehörige Kontrollpersonen ebenfalls in die Untersuchung einbezogen werden. Dieses Studienmanagement ergibt sich aus der Notwendigkeit heraus, die Frage beantworten zu wollen, warum manche junge Frauen während oder nach der Schwangerschaft an einer Osteoporose erkranken, andere vergleichbare Frauen jedoch nicht. Die Erfassung und der Vergleich der zwei Kollektive soll es ermöglichen, Gemeinsamkeiten und Unterschiede der beiden Gruppen zu erkennen, besondere Merkmale herauszuarbeiten und Risikofaktoren zu definieren. Die Zusammenfassung der wichtigsten Resultate der Untersuchung soll schließlich dazu dienen, das oben erwähnte Risikoprofil zu erstellen.

Die Fragen, die man den Frauen im Rahmen telefonischer Interviews stellte, befassten sich insbesondere mit der sozialen und geographischen Herkunft, mit ihrem beruflichen Werdegang, ihrer Lebensweise, hierin eingeschlossen die sportliche Aktivität, körperliche Gesundheit und Ernährung, außerdem natürlich die aufgetretenen klinischen Besonderheiten während ihrer Schwangerschaft/en, Dauer der Stillperiode/n, sowie auch der Eigen- und Familienanamnese. Es erfolgte eine Erfassung vor allem klinischer sowie persönlicher Daten, die Bearbeitung von Laborparametern oder Messwerten stand nicht im Vordergrund. Um diese Daten in praktischer Weise und gut vergleichbar sammeln und ordnen zu können, war ein Fragebogen erstellt worden, der während der Gespräche handschriftlich ausgefüllt wurde.

5.2 POPULATION UND METHODEN

5.2.1 Gründung des Referenzzentrums

Im Oktober 2004 gründeten Prof. Dr. P. Hadji (Schwerpunkt gynäkologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Osteologie der Klinik für Gynäkologie der Philipps-Universität Marburg) in Kooperation mit Prof. Dr. H. Minne (Bad Pyrmontener Institut für klinische Osteologie „Gustav Pommer“, Bad Pyrmont) das „Deutsche Referenzzentrum für schwangerschaftsassozierte Osteoporose“ an der Philipps-Universität in Marburg. In einer Anzeige (Abb.1), die in verschiedenen Fachzeitschriften veröffentlicht wurde, sollte auf das Referenzzentrum aufmerksam gemacht werden und damit betroffene Frauen bzw. deren behandelnde Ärzte, darunter vor allem Gynäkologen, Allgemeinmediziner und Orthopäden, ermutigt werden, sich mit einer der beiden genannten Kliniken telefonisch in Verbindung zu setzen. Außerdem wurde bei Fortbildungen und Fachtagungen auf die Institution aufmerksam gemacht. Im Laufe der Zeit wurden betroffene Frauen auch durch das Internet, durch persönliche Empfehlungen und die von Betroffenen eingerichtete Selbsthilfegruppe auf das Referenzzentrum aufmerksam.

Gründung des „Deutschen Referenzzentrums für schwangerschafts -assoziierte Osteoporose“

Aufgrund der meist nur auf persönliche Erfahrung von Einzelfällen beruhenden Anhaltswerte, haben wir (PD Dr. P. Hadji, Arbeitsbereich gynäkologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Osteologie der Frauenklinik der Philipps-Universität Marburg; Prof. H. Minne, Bad Pyrmont Institut für klinische Osteologie „Gustav Pommer“, Bad Pyrmont) uns entschlossen, das „Deutsche Referenzzentrum für schwangerschafts-assoziierte Osteoporose“ zu gründen. Zielsetzung ist es hierbei zum einen, eine genauere Vorstellung über die Erkrankungshäufigkeit in Deutschland zu erhalten, die pathophysiologischen Besonderheiten bei dieser Krankheit zu erfassen und zu versuchen Risikofaktoren zu ermitteln die es erlauben, frühzeitig einschreiten zu können.

Wir bitten alle Kollegen, die in Ihrer Praxis oder Klinik Patientinnen mit diesem Krankheitsbild betreuen oder betreut haben zu motivieren, sich mit uns unter der folgenden Telefonnummer in Verbindung zu setzen.

Deutsche Referenzzentrum für schwangerschafts-assoziierte Osteoporose an der Frauenklinik Marburg:

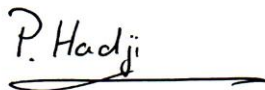
06421-2864455

oder am Institut für klinische Osteologie Gustav Pommer, Bad Pyrmont :

05281-151402

Gemeinsam wollen wir bei Interesse der Patientin einen anonymisierten, detaillierten Fragebogen telefonisch durchgehen, um alle relevanten Risikofaktoren zu erheben und auszuwerten.

Für die kollegiale Zusammenarbeit danken wir Ihnen im Voraus.



PD Dr. med. P. Hadji
Leiter des Arbeitsbereiches gynäkologische
Endokrinologie, Reproduktionsmedizin
und Osteologie der Frauenklinik der
Philipps-Universität Marburg



Prof. Dr. med. H. Minne
Ärztl. Direktor, Klinik der Fürstenhof und
Institut für klinische Osteologie
„Gustav Pommer“, Bad Pyrmont

Abbildung 1: Anzeige des Referenzzentrums

Bevor es zum ersten Telefongespräch mit einer der Betroffenen kam, erfolgte die Anerkennung des Studienprotokolls durch den Datenschutzbeauftragten sowie der Ethik-Kommission der Philipps-Universität Marburg. Unter der Marburger Nummer wurden die Anruferinnen mit der Osteoporose-Sprechstunde der Klinik für Gynäkologie verbunden. Aus Gründen des Datenschutzes war der Ablauf so organisiert, dass sich die Frauen dort meldeten und auf ihren eigenen Wunsch ihren Namen und ihre Telefonnummer hinterließen. Diese persönlichen Daten wurden in einer fortlaufenden Liste festgehalten, um einen Überblick zu behalten und jede Anruferin möglichst zeitnah und in chronologischer Reihenfolge zurückzurufen. Nach dem Rückruf erfolgte die Löschung der persönlichen Daten jeder Beteiligten. Ziel des Gesprächs war es, einen Überblick über die Krankheitssymptomatik zu erhalten, das Krankheitsbild näher zu beleuchten und bestimmte Merkmale und mögliche Risikofaktoren herauszufiltern. Im persönlichen Gespräch hatten die betroffenen Frauen die Möglichkeit, ihre Krankheitsgeschichte zu erzählen und Fragen zu stellen. Das Gespräch diente somit auch als Beratung für die Betroffenen. Um die erwünschten Informationen systematisch sammeln zu können, war im Vorfeld ein Fragebogen entwickelt worden. Nach Einwilligung der Gesprächsteilnehmerin wurde dieser Fragebogen am Ende des Gesprächs ausgefüllt. In wenigen Fällen wurde der Fragebogen per Post ausgehändigt und nach Bearbeitung von der Teilnehmerin zurückgeschickt.

5.2.2 Der Fragebogen

Der Fragebogen umfasst 7 Seiten und untergliedert sich in 10 Teilbereiche. Es handelt sich um einen anonymisierten Fragebogen, der keinerlei persönliche Daten der Patientinnen erfasst. Noch vor Beginn der Beratungsgespräche war die Benutzung dieses Fragebogens durch Einwilligung des Datenschutzbeauftragten und der Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg ermöglicht worden.

Um den Datenschutz ausreichend zu gewährleisten, wurden im Fragebogen unter der Rubrik Wohnort nur die ersten drei Ziffern der Postleitzahl erfasst, da diese drei Zahlen ausreichen, um ein regionales Verteilungsmuster zu erkennen. Der Fragebogen ist auf den folgenden Seiten dargestellt:

SS-Osteoporose-Patientenfragebogen

ID.(numerisch): _____

1. Persönliche Angaben

1.1. Alter bei Befragung: _____

1.2. Wohnort: _____

1.3. Größe: _____ cm 1.4. Gewicht: _____ kg (aktuell)

1.5. Geburtsjahr des Kindes (der Kinder)

1.: _____ 2.: _____ 3.: _____ 4.: _____

2. regionales Umfeld

2.1. Wo haben Sie die Kindheit (bis zum 18. Lebensjahr) verbracht?

	Ja	Nein
Auf dem Land	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kleinstadt (bis 25 000 Einwohner)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mittlere Stadt (< 100 000 Einwohner)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Großstadt (> als 100 000 Einwohner)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Metropole (> als 1 Mill. Einwohner)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonstiges (Kombination)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Oder haben Sie den Wohnort während der Kindheit gewechselt?

Wenn Ja, wie oft?	Ja	Nein
1 mal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 mal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
mehr als 3 mal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

In welchem Teil des Landes wohnen Sie (beim Zeitpunkt der Erkrankung)?

	Ja	Nein
Alpenraum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mittelgebirge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Flachland	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Küstenregion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Lage des Wohnortes (beim Zeitpunkt der Erkrankung)?

	Ja	Nein
In ländlichem Umfeld (z.B. Bauernhof)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
In der Gemeinde (z.B. Wohnhaus im Ort)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Oder sind Sie erst später nach Deutschland gekommen?

Ja ☐ Nein ☐

Wenn „Ja“, woher: _____

In welchem Alter: _____

2.2. Wo kommt Ihre Familie her?

Mütterliche Familie :	Ja	Nein
Aus Deutschland	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Außerhalb Deutschlands (benachbarte Länder)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Außerhalb Deutschlands (entfernte Länder)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Väterliche Familie :		
Aus Deutschland	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Außerhalb Deutschlands (benachbarte Länder)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Außerhalb Deutschlands (entfernte Länder)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2.3. Schulbildung

Abschluss der Ausbildung:	Ja	Nein
- kein Schulabschluss	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Hauptschule (+ Lehre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Mittlere Reife	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Hochschulreife	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Hochschulabschluss	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- sonstiges	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Schulabschluss der Mutter:	Ja	Nein
- Kein Schulabschluss	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Hauptschule (+ Lehre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Mittlere Reife	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Hochschulreife	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Hochschulabschluss	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- sonstiges	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Schulabschluss des Vaters:	Ja	Nein
- Kein Schulabschluss	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Hauptschule (+ Lehre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Mittlere Reife	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Hochschulreife	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Hochschulabschluss	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- sonstiges	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2.4. Berufliches Umfeld

	Ja	Nein
Waren Sie bis zur ersten Schwangerschaft beruflich tätig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wenn ja in welcher Tätigkeit

Selbständige Landwirtin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Akademikerin in freiem Beruf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Selbständige in Handel, Gewerbe, Handwerk, Industrie, Dienstleistung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beamtin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Angestellte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arbeiterin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
In Ausbildung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mithelfende Familienangehörige	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2.5. Gab es Haustiere?

Ja Nein

Während der Schwangerschaft Ihrer Mutter?

☐☐

Als Kleinkind

☐☐

Als Heranwachsende (Teenager)

☐☐

Als Erwachsene

☐☐

Vor 1. Schwangerschaft

☐☐

Während 1. Schwangerschaft

☐☐

Vor evtl. 2. Schwangerschaft

☐☐

Während evtl. 2. Schwangerschaft

☐☐

Welche Tierart?

Katze ☐ Hund ☐ Vögel ☐ Fische ☐ Andere ☐

3. Äußeres Erscheinungsbild?

3.1. Hauttyp (www.unsererahaut.de/353html oder <http://www.bfs.de/uv/uv2/uvi/hauttypen.html>)

Ja Nein

Typ 1:

☐☐

Typ 2:

☐☐

Typ 3:

☐☐

Typ 4:

☐☐

3.2. Haarfarbe

Ja Nein

-blond

☐☐

-grau

☐☐

-rot

☐☐

-braun

☐☐

-dunkel

☐☐

3.3. Augenfarbe

Ja Nein

-blau

☐☐

-braun

☐☐

-schwarz

☐☐

-grau

☐☐

-grün

☐☐

-gemischt

☐☐

3.4. Körperwachstum

Ja Nein

In welchem Alter haben Sie Ihre im Pass eingetragene Körpergröße erreicht? _____

Sind Sie kleiner geworden?

☐☐

wenn „Ja“, in welchem Alter haben Sie das bemerkt: _____

3.5. Gewicht:

Mein Körpergewicht hielt ich in der Kindheit für...

	Ja	Nein
zu hoch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
gerade richtig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
zu niedrig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- in der Pubertät (seit erster Periode bis 20. Lebensjahr)

zu hoch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
gerade richtig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
zu niedrig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Nach dem 20. Lebensjahr

	Ja	Nein
zu hoch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
gerade richtig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
zu niedrig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3.6. Zahnstatus

	Ja	Nein
- Haben Sie während Ihrer Kindheit „übermäßige“ Probleme (viele Füllungen, etc...) mit Ihren Zähnen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Haben Sie mehr Probleme mit den Zähnen nach Ihrer ersten Schwangerschaft bekommen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Haben Ihre Zahnprobleme auch während weiterer Schwangerschaften zugenommen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3.7. Sport

Vor der Pubertät

Betrieben Sie regelmäßig Sport?:
Wenn ja, wie oft in der Woche? _____
Über wie viele Jahre? _____

Sportart(en): _____

Nach der Pubertät

Betrieben Sie regelmäßig Sport?:
Wenn ja, wie oft in der Woche? _____
Über wie viele Jahre? _____

Sportart(en): _____

4. Zyklusanamnese

4.1. Alter bei Menarche:

4.2. Zyklusstörungen:

	Ja	Nein
-Bestehen oder bestanden Unregelmäßigkeiten des Zyklus?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Über welchen Zeitraum (Monate)_____wann_____		

- Hat es einmal über einen längeren Zeitraum keine Regelblutung gegeben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Über welchen Zeitraum (Monate)_____wann_____		

	Ja	Nein
War eine hormonelle Behandlung (Pille) nötig, um einen regelmäßigen Zyklus zu erreichen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nach wie vielen Monaten nach Absetzen der Pille trat die Periode wieder regelmäßig auf? _____

Über wie viele Jahre haben Sie bis zum Auftreten der Erkrankung die Pille eingenommen? _____

5. Schwangerschaft

5.1. Zahl der Geburten:

5.2. Zahl der Aborte/Interruptiones:

5.3. Blutgruppe (Mutterpass): _____ Rh-Faktor: _____

5.4. Schwangerschaftsbesonderheiten (bei der Schwangerschaft, die in Zusammenhang mit der Erkrankung steht)

- Z.n. Sterilitätsbehandlung	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
wenn ja welches Verfahren: _____		
- Mehrlinge	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
wenn ja, Anzahl: _____		

5.5. Schwangerschaftskomplikationen (bei der Schwangerschaft, die in Zusammenhang mit der Erkrankung steht)

- schwere Allgemeinerkrankung	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
(wenn ja, Beschreibung) _____		

- Diabetes?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
(wenn ja, Beschreibung) _____		

- Klinikaufenthalt während der Schwangerschaft	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
(wenn ja, Beschreibung) _____		

-Immobilisation	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
wenn ja, bitte Anzahl der Wochen _____		

-Heparin-gabe?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
wenn ja über wie viele Wochen _____		

5.6. Gewichtsverhalten in der betroffenen Schwangerschaft

ID	SSW	Trimenon	Gewicht

5.7. regelmäßige Medikamenteneinnahme vor der betroffenen Erkrankung

☐ ja ☐ nein

welches: _____ wie lange _____
welches: _____ wie lange _____
welches: _____ wie lange _____
welches: _____ wie lange _____
welches: _____ wie lange _____

5.8. Stillzeit:

Stillmonate aller vorausgehenden Schwangerschaften insgesamt bis zum Erkrankungsbeginn: _____

6. Genussmittel:

6.1. Alkoholkonsum (Einteilung nach Jellinek)

	Ja	Nein
- kein Alkoholkonsum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- α -Trinker (Konflikt-, Sorgen- oder Erleichterungstrinker)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- β -Trinker (Gelegenheitstrinker)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- γ -Alkoholiker (Alkoholiker)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- δ -Alkoholiker (Spiegeltrinker)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- ϵ -Alkoholiker (Quartalstrinker)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6.2. Zigarettenkonsum (vor der Erkrankung)

	Ja	Nein
- Rauchen Sie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Wenn „Ja“, wie viele Zigaretten durchschnittlich pro Tag? _____		
- über wie viele Jahre? _____		
- Extraucher seit wie vielen Jahren vor der Erkrankung? _____		

7. Ernährung:

7.1. Haben Sie eine Milchunverträglichkeit?

Ja ☐ Nein ☐

7.2. Allergien (Nahrungsmittel, Pollen, Medikamente)

☐ ☐

wenn ja welche: _____

8.1. Familiäre Erkrankungen

Mutter:

Oma (M):

Opa (M):

Vater:

Oma (V):

Opa (V):

Bruder/Brüder:

Schwester/Schwestern:

9.1. Eigene schwere Grunderkrankungen

Ja

Nein

☐☐

wenn ja, welche: _____

Bettlägerigkeit (>4 Wochen)

☐☐

9.2. Operationen

Ja

Nein

☐☐

Haben Sie Operationen gehabt?

Art der Operation(en): _____

ITN (Vollnarkose)

☐☐

10. Allgemeine Angaben zum Interview

Interviewzeit (Minuten):

Beratungszeit (Minuten):

Bemerkung:

5.2.3 Erfassung der Daten

Nach Einwilligung der Patientin wurde während des ausführlichen Gesprächs der Fragebogen mit der Patientin telefonisch bearbeitet und die Antworten handschriftlich notiert. Zusätzlich zum Fragebogen war mit Hilfe eines Statistikers eine Eingabemaske in einer Access-Datei von Windows 2000 erstellt worden, um Eingabefehler zu vermeiden und die anschließende statistische Auswertung zu erleichtern. Somit war es möglich, die Informationen auch parallel im Computer festzuhalten, um eine jederzeit abrufbare und regelmäßig aktualisierte Datensammlung sicherzustellen.

Am Ende des Gesprächs wurde jede Patientin gefragt, ob sie eine weibliche Person in ihrem Verwandten-, Bekannten- oder Freundeskreis kenne, die als ihre mögliche Kontrollperson in Frage käme. Diese Person sollte ausdrücklich nicht an einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose erkrankt sein, auch mindestens ein Kind haben und aus der gleichen Region stammen. Neben diesen Kriterien galten eine Ähnlichkeit im Erscheinungsbild und eine vergleichbare Lebensweise als Auswahlkriterien. Da die Gespräche im Großteil der Fälle telefonisch erfolgten, war es nicht möglich, die richtigen Angaben der Patientin zu verifizieren. Die Auswahl der Kontrollperson erfolgte daher vor allem nach subjektiven Gesichtspunkten. Die Kontrollperson war der Patientin folglich in Erscheinungsbild, Herkunft und Anzahl der Schwangerschaften gleich bzw. möglichst ähnlich. Somit konnte eine relativ hohe Anzahl vergleichbarer Paare (Fall-Kontrolle) erfasst werden. Die Patientin benachrichtigte oftmals persönlich ihre zugehörige Kontrollperson, die sich dann mit dem Referenzzentrum in Verbindung setzte. Bei Anruf der Kontrollperson im Referenzzentrum wurden der Name der Anruferin und deren Telefonnummer tabellarisch festgehalten. Es folgte ein zeitnaher Rückruf, in dem nochmals der Grund des Telefonats erklärt wurde. Die Teilnahme an der Befragung war freiwillig. Die Kontrollpersonen beantworteten die gleichen Fragen wie die betroffenen Patientinnen. Da in ihrem Fall weder eine Anamneseerhebung noch eine Beratung nötig war, dauerte das Gespräch durchschnittlich ca. 15 min. Die handschriftlich notierten Daten wurden anschließend auch in der Access-Datei im Computer festgehalten. Dies erfolgte unter der gleichen Nummer wie die der zugehörigen Patientinnen, lediglich mit der Eingabe „Kontrollperson“ statt

„Patientin mit Schwangerschaftsosteoporose“. Kontrollpersonen und Patientinnen konnten damit einander zugeordnet werden.

In der Zeit von Oktober 2004 bis November 2006 war es möglich, 102 Patientinnen, bei denen die Diagnose einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose gestellt worden war, im Rahmen der Gespräche und anhand des Fragebogens an der Philipps-Universität Marburg zu interviewen. Vorab von der Untersuchung ausgeschlossen wurden Frauen, bei denen eine präexistente oder juvenile Osteoporose, eine Osteogenesis imperfecta oder eine nachweislich sekundäre Osteoporose vorlag.

Im gleichen Zeitraum konnten 71 Kontrollen befragt werden. Für 31 Frauen konnte keine Person aus der Verwandtschaft, dem Freundeskreis oder der Bekanntschaft erfasst werden, bei dem es Übereinstimmungen in den genannten Punkten gab. Die Auswertung der vorliegenden Daten erfolgte daher in zweierlei Hinsicht: Es konnte zum einen das Kollektiv der 102 betroffenen Frauen betrachtet werden und zum anderen ein Vergleich zwischen 71 betroffenen Frauen und deren 71 Kontrollpersonen aufgestellt werden.

Im folgenden Abschnitt wird zuerst das Gesamtkollektiv der 102 Patientinnen betrachtet und im zweiten Teil dann die Ergebnisse aus den Befragungen der beiden Kollektive dargestellt. Die Tabellen sind mit „Alle“ beschriftet, wenn es sich um Betrachtung des Gesamtkollektivs handelt. In den anderen Fällen handelt es sich um den Vergleich der beiden Gruppen, Fall- und Kontrollgruppe. Diese Tabellen sind nicht zusätzlich beschriftet. Bei wenigen Tabellen erfolgt eine Darstellung der gesamten Fallgruppe (n=102) sowie zusätzlich der beiden Kollektive, die Tabelle ist dementsprechend mit „Alle, Fälle und Kontrollen“ beschriftet.

5.3 DARSTELLUNG DES GESAMTKOLLEKTIVS

In der Tabelle 5.1 ist die Dauer von 88 der 102 durchgeführten Gespräche aufgeführt. Die gesamte Gesprächsdauer, die Beratung und Interview beinhaltet, lag bei diesen Gesprächen zwischen 25 Minuten und 105 Minuten. Im Schnitt wurde mit jeder Patientin ein Gespräch über ca. eine Stunde geführt.

	N	Mean	Median	SD	Min	Max
Interviewzeit [min]	88	41,3	40,0	11,1	20,0	75,0
Beratungszeit [min]	87	18,4	20,0	7,8	0,0	45,0
Gesamtgesprächszeit [min]	88	59,8	60,0	17,3	25,0	105,0

Tabelle 5.1: Interview- und Beratungszeiten (Alle)

Die Tabelle 5.2 zeigt die Durchschnittswerte bei allen Patientinnen bezüglich Alter, Gewicht, Körpergröße und BMI (body mass index). Mit einem BMI von durchschnittlich 22,7 haben die Patientinnen Normalgewicht (vgl. Tabelle 5.3).

	N	Mean	Median	SD	Min	Max
Alter bei Befragung [J]	102	34,7	35,0	5,3	21,0	54,0
Gewicht [kg]	102	62,1	59,5	11,2	43,0	98,0
Größe [cm]	102	165,2	165,0	7,1	146,0	183,0
BMI[kg/m ²]	102	22,7	21,7	3,5	17,2	37,1

Tabelle 5.2: Alter, Gewicht, Größe und BMI (Alle)

Kategorie	Body Mass Index [kg/m ²]	
Starkes Untergewicht	< 16,00	<18,50 Untergewicht
Mäßiges Untergewicht	16,00-16,99	
Leichtes Untergewicht	17,00-18,49	
Normalgewicht	18,50-24,99	Normalgewicht
Präadipositas	25,00-29,99	≥ 25,00 Übergewicht
Adipositas Grad I	30,00-34,99	≥ 30,00 Adipositas
Adipositas Grad II	35,00-39,99	
Adipositas Grad III	>40,00	

Quelle: WHO, Stand 2007

Tabelle 5.3: Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI

5.3.1 Klinik

Anhand der Anamneseerhebung zu Beginn jedes Gesprächs war es möglich, Informationen zur klinischen Situation der Patientin festzuhalten. Fragen zur Lokalisation der Beschwerden und zu den diagnostischen Verfahren, die dazu beigetragen hatten das Krankheitsbild zu erkennen, wurden mit jeder Betroffenen besprochen und handschriftlich festgehalten. Diese Punkte sind nicht auf dem abgebildeten Fragebogen vorhanden, wurden jedoch aufgrund ihrer Bedeutung ebenfalls ausgewertet und werden in den nun folgenden Tabellen 5.4 bis 5.15 dargestellt. Die Mehrzahl der betroffenen Patientinnen litt schon während der Schwangerschaft unter Schmerzen. In den meisten Fällen klagten die Patientinnen über Rückenschmerzen. Der Tabelle 5.5 ist zu entnehmen, ob eine Immobilität im Verlauf der Erkrankung auftrat.

	Fuß		Rücken		Hüfte		Becken	
	N	%	N	%	N	%	N	%
ja	10	9,8	69	67,6	25	24,5	3	2,9
nein	92	90,2	33	32,4	77	75,5	99	97,1
Gesamt	102	100,0	102	100,0	102	100,0	102	100,0

Tabelle 5.4: Lokalisation der Schmerzen (Alle)

	N	%
Ja	19	18,6
Nein	83	81,4
	102	100,0

Tabelle 5.5: Immobilität aufgrund der Schmerzen (Alle)

Die folgende Tabelle zeigt die Häufigkeit der Frakturarten bei allen Patientinnen.

	N	%
Wirbelsäulen-Fraktur	58	56,9
keine Fraktur	29	28,4
andere Fraktur	8	7,8
Unbekannt	6	5,9
Schenkelhals-Fraktur	1	1,0
Gesamt	102	100,0

Tabelle 5.6: Häufigkeit der Frakturart (Alle)

5.3.2 Diagnostik

Diagnosestellung

In den meisten Fällen wurde die Diagnose der schwangerschaftsassozierten Osteoporose nach der Entbindung gestellt. Bei zwei Drittel der Patientinnen lag zu diesem Zeitpunkt eine Wirbelkörperfraktur vor.

	N	%
Präpartal	6	5,9
Postpartal	96	94,1
Gesamt	102	100,0

Tabelle 5.7: Zeitpunkt der Diagnosestellung (Alle)

	präpartal		postpartal	
	N	%	N	%
Wirbelsäulen-Fraktur	1	16,7	57	59,4
keine Fraktur	3	50,0	26	27,1
andere Fraktur	0	0,0	8	8,3
Unbekannt	2	33,3	4	4,2
Schenkelhals-Fraktur	0	0,0	1	1,0
Gesamt	6	100,0	96	100,0

Tabelle 5.8: Zeitpunkt der Diagnosestellung nach Frakturart (Alle)

Untersucht wurde außerdem, nach welcher Geburt es zum Auftreten der Osteoporose gekommen war. Hierbei zeigte sich, dass es in 70,6% der Fälle innerhalb des ersten Jahres nach Geburt des ersten Kindes zur Feststellung der Osteoporose gekommen war.

Schwangerschaft	N	%
1.	72	70,6
2.	26	25,5
3.	3	2,9
4.	1	1,0
	102	100,0

Tabelle 5.9: Feststellung der Diagnose nach welcher Schwangerschaft (Alle)

Tabelle 5.10 erläutert, nach wie vielen Monaten die Diagnose der schwangerschaftsassozierten Osteoporose formuliert wurde. Genaue Angaben zu dieser Frage waren in 94 der 102 Fälle zu erheben. Da es eine breite Streuung der Werte gibt, ist der Median von 3 Monaten aussagekräftig.

	Alle					
	N	Mean	Median	SD	Min	Max
Diagnosestellung nach Geburt [M]	94	4,8	3,0	7,9	0,5	48,0

Tabelle 5.10: Zeitpunkt der Diagnosestellung nach Geburt in Monaten (Alle)

Diagnostische Verfahren

Es gibt verschiedene Verfahren, die zur Feststellung der Diagnose einer Osteoporose beitragen können. Die Verfahren, die in dem hier untersuchten Kollektiv zur Anwendung kamen, sind in der nächsten Tabelle aufgeführt.

	ja		nein		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%
Osteodensitometrie	77	75,5	25	24,5	102	100,0
MRT	57	55,9	45	44,1	102	100,0
Röntgen	38	37,3	64	62,7	102	100,0
CT	10	9,8	92	90,2	102	100,0
Quantitative Ultraschallsonometrie	7	6,9	95	93,1	102	100,0
anderes Verfahren	5	4,9	97	95,1	102	100,0

Tabelle 5.11: Diagnostikverfahren zur Verifizierung des Krankheitsbilds (Alle)

Bei dieser Fragestellung waren Mehrfachnennungen möglich gewesen. Wie Tabelle 5.12 verdeutlicht, wurden im Durchschnitt 2 Verfahren pro Patientin angewendet.

Summe	N	%
0	2	2,0
1	26	25,5
2	56	54,9
3	16	15,7
4	2	2,0
Gesamt	102	100,0

Tabelle 5.12: Häufigkeit der Summe verwendeter Diagnostikverfahren (Alle)

5.3.3 Schwangerschaften

Die Mehrheit der Patientinnen, 58,8%, hat genau ein Kind geboren. Durchschnittlich hat jede betroffene Frau 1,5 Kinder geboren.

	Alle	
Geburten	Anzahl	%
1	60	58,8
2	36	35,3
3	5	4,9
4	1	1,0
Gesamt	102	100,0

Tabelle 5.13: Anzahl Geburten (Alle)

	Alle
N	102
Mean	1,5
Median	1,0
SD	0,6
Min	1,0
Max	4,0

Tabelle 5.14: Mittlere Geburtenzahl (Alle)

Die Patientinnen hatten bei Geburt ihres ersten Kindes ein durchschnittliches Alter von 30,3 Jahren.

Alle					
N	Mean	SD	Med.	Min	Max
102	30,3	5,1	30,0	17,0	43,0

Tabelle 5.15: Alter bei erstem Kind (Alle)

5.4 ERGEBNISSE DER FALL-KONTROLL-STUDIE

In der Darstellung der beiden Kollektive (n=71) zeigt sich, dass sich die Patientinnen und die Kontrollpersonen hinsichtlich Alter, Größe, Gewicht und BMI kaum unterscheiden.

	Fälle					Kontrollen				
	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max
Alter [J]	71	34,8	5,1	21,0	54,0	71	35,6	4,8	26	52,0
Gewicht [kg]	71	61,2	10,4	43,0	98,0	71	62,5	9,6	45,0	98,0
Größe [cm]	71	165,5	7,2	150,0	183,0	71	167,4	6,7	152,0	185,0
BMI [kg/m ²]	71	22,3	2,9	17,2	29,4	71	22,3	3,3	18,0	34,4

Tabelle 5.16: Alter, Gewicht, Größe und BMI bei Fällen und Kontrollen

Tabelle 5.17 zeigt die Verteilung der BMI-Werte der beiden Gruppen. Einen BMI unter 18 haben in der Patientengruppe 5,9% (Kontrollgruppe 0%). In der Kontrollgruppe haben 4,2% einen BMI über 30 (Patientengruppe 0%). Mittels Chi²-Test ($\chi^2=8,63$; $p=0,035$) konnte in diesen beiden Kategorien ein signifikanter Häufigkeitsunterschied ermittelt werden.

BMI	Fälle		Kontrollen	
	N	%	N	%
< 18 cm/kg ²	4	5,6	0	0,0
18-24.9 cm/kg ²	55	77,5	61	85,9
25-30 cm/kg ²	12	16,9	7	9,9
> 30 cm/kg ²	0	0,0	3	4,2
Gesamt	71	100,0	71	100,0

Tabelle 5.17: Einteilung Fälle und Kontrollen nach BMI

5.4.1 Schwangerschaften und Stillzeit

Geburten

In der Fallgruppe hat die Mehrzahl der Frauen genau ein Kind geboren. In der Kontrollgruppe sind mehr Frauen vertreten, die zwei oder mehr Kinder geboren haben. Der Unterschied ist nicht signifikant.

Geburten	Fälle		Kontrollen	
	Anzahl	%	Anzahl	%
1	38	53,5	26	36,6
2	27	38,0	30	42,3
3	5	7,0	13	18,3
4	1	1,4	2	2,8
Gesamt	71	100,0	71	100,0

Tabelle 5.18: Anzahl Geburten

Im Durchschnitt hat in der Fallgruppe jede Frau 1,6 Kinder geboren, in der Kontrollgruppe kommen durchschnittlich 1,9 Kinder auf eine Frau. Der U-Test nach Mann-Whitney ($Z=-2,39$; $p=0,017$) belegt den statistisch signifikanten Unterschied, dass Patientinnen mit schwangerschaftsassoziierter Osteoporose weniger Kinder zur Welt brachten als die vergleichbaren Kontrollen.

	Fälle	Kontrollen
N	71	71
Mean	1,6	1,9
Median	1,0	2,0
SD	0,7	0,8
Min	1,0	1,0
Max	4,0	4,0

Tabelle 5.19: Mittlere Geburtenzahl

Bei drei Patientinnen mit einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose und vier zugehörigen Kontrollpersonen lag eine Geminigravidität in der untersuchten Schwangerschaft vor. Hinsichtlich von Mehrlingsgeburten gibt es daher keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, auch nicht, wenn alle Patientinnen ($n=102$) mit den Kontrollen ($n=71$) verglichen werden.

Fälle						Kontrollen					
N	Mean	SD	Med.	Min	Max	N	Mean	SD	Med.	Min	Max
71	30,0	4,9	30,0	17,0	43,0	71	28,5	4,4	29,0	20,0	37,0

Tabelle 5.20: Alter beim ersten Kind

Es konnten mittels T-Test ($t_v=1,91$; $p=0,058$) keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Alters der untersuchten Frauen bei Geburt des ersten Kindes gefunden werden (71 zu 71), auch wenn die Kontrollen im Durchschnitt etwas jünger waren (28,5 Jahre im Gegensatz zu 30 Jahre).

Geburtsmodus

Hinsichtlich der Anzahl an Spontan- bzw. Schnittentbindungen ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen feststellen, wie die folgenden Tabellen zeigen.

	Fälle		Kontrollen	
	N	%	N	%
Spontanpartus	46	64,8	54	76,1
primäre Sectio	15	21,1	6	8,5
sekundäre Sectio	8	11,3	9	12,7
vaginal operative Entbindung	2	2,8	2	2,8
Gesamt	71	100,0	71	100,0

Tabelle 5.21: Geburtsmodus 1. Kind

	Fälle		Kontrollen	
	N	%	N	%
Spontanpartus	23	74,2	35	83,3
primäre Sectio	7	22,6	4	9,5
sekundäre Sectio	0	0,0	2	4,8
vaginal operative Entbindung	1	3,2	1	2,4
Gesamt	31	100,0	42	100,0

Tabelle 5.22: Geburtsmodus 2. Kind

Auch bei nachfolgenden Schwangerschaften waren keine Unterschiede zu verzeichnen. Im Vergleich aller Patientinnen ($n=102$) mit den Kontrollen ließ sich der Trend feststellen, dass Frauen mit schwangerschaftsassoziierter Osteoporose häufiger per primärer Sectio entbunden wurden. Der Unterschied ist nicht signifikant.

Stillen

10% (n=7) der Frauen mit schwangerschaftsassoziierter Osteoporose gaben an, nach vorausgegangen Schwangerschaften nicht gestillt zu haben, von den Kontrollen hatten 5,6% (n=4) nie gestillt.

Fälle						Kontrollen					
N	Mean	SD	Median	Min	Max	N	Mean	SD	Median	Min	Max
70	6,1	7,2	3,3	,0	36,0	71	10,7	9,4	8,0	,0	36,0

Tabelle 5.23: Stillmonate insgesamt

Der U-Test nach Mann-Whitney ($Z=-3,47$; $p=0,001$) ist signifikant für die Anzahl der Stillmonate, das heißt, die Kontrollen (n=71) haben im Durchschnitt mehr als doppelt so lange gestillt wie die Fälle (n=70).

Aborte, Interruptiones und Sterilitätsbehandlung

Hinsichtlich der Zahl stattgefundener Aborte und/oder durchgeführter Interruptiones gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe der Fälle (n=71) und der Kontrollen (n=71). In beiden Gruppen gaben 52 Frauen an (73,2%), nie ein Schwangerschaftsabbruch gehabt zu haben, 18,3% der Patientinnen und 16,9% der Kontrollpersonen haben einen Schwangerschaftsabbruch in der Vorgeschichte.

Bei der Frage nach einer Sterilitätsbehandlung vor der Schwangerschaft gaben 66 Kontrollpersonen und 54 Patientinnen mit schwangerschaftsassoziierter Osteoporose an, dass sie keine Sterilitätsbehandlung erhalten hatten. Bei zwei Kontrollpersonen und sechs Patientinnen war eine Sterilitätsbehandlung durchgeführt worden. Es liegen auch hier keine signifikanten Unterschiede vor.

5.4.2 Wohnumfeld, Wohnortwechsel, Migration

Wohnumfeld

Bezüglich des Wohnumfeldes wurde erfragt, in welcher Wohngegend die Patientin aufgewachsen war, ob es sich um eine städtische oder eher ländliche Wohngegend gehandelt habe. Außerdem war es wichtig festzuhalten, wie sich das Wohnumfeld zum Zeitpunkt der Erkrankung gestaltete. Regionale Verteilungsmuster sollten durch die Angabe und Auswertung der ersten drei Ziffern der Postleitzahl des Wohnortes erkennbar sein. Die folgenden Tabellen 5.24 bis 5.26 fassen die Ergebnisse zusammen.

	Fälle		Kontrollen	
	N	%	N	%
Auf dem Land	29	40,8	26	36,6
Kleinstadt (bis 25 000 Einwohner)	18	25,4	23	32,4
Großstadt (> als 100 000 Einwohner)	13	18,3	12	16,9
Metropole (> als 1 Mill. Einwohner)	10	14,1	10	14,1
Sonstiges (Kombination)	1	1,4	0	0,0
Gesamt	71	100,0	71	100,0

Tabelle 5.24: Wohnumfeld in der Kindheit

Es zeigen sich keine statistischen Häufigkeitsunterschiede (Chi²-Test $\chi^2=0,80$; $p=0,848$) zwischen den Fällen und Kontrollen bezüglich des Wohnumfelds in der Kindheit.

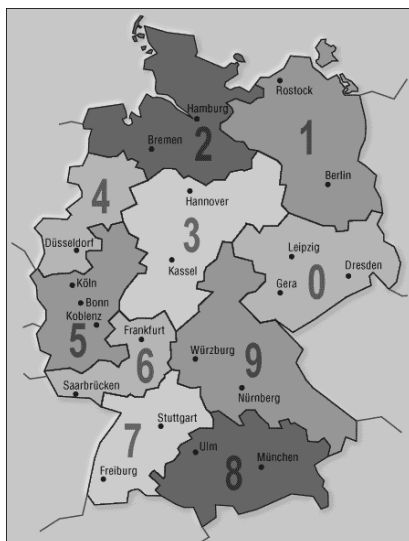
	Fälle		Kontrollen	
	N	%	N	%
In der Gemeinde (z.B. Wohnhaus im Ort)	57	80,3	67	94,4
In ländlichem Umfeld (z.B. Bauernhof)	14	19,7	4	5,6
Gesamt	71	100,0	71	100,0

Tabelle 5.25: Wohnumfeld zum Zeitpunkt der Erkrankung

Zwischen Fällen und Kontrollen zeigt sich bezüglich des Wohnumfelds zum Zeitpunkt der Erkrankung ein statistisch signifikanter Häufigkeitsunterschied (Chi²-Test $\chi^2=6,36$; $p=0,012$). Es lebten mehr Patientinnen mit einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose im ländlichen Umfeld. Der Unterschied bleibt proportional und statistisch bestehen, wenn alle Patientinnen ($n=102$) mit den Kontrollen ($n=71$) verglichen werden.

PLZ	Fälle		Kontrollen	
	N	%	N	%
0	2	2,8	4	5,6
1	0	0,0	3	4,2
2	9	12,7	8	11,3
3	12	16,9	8	11,3
4	9	12,7	8	11,3
5	4	5,6	7	9,9
6	14	19,7	12	16,9
7	9	12,7	9	12,7
8	6	8,5	6	8,5
9	6	8,5	5	7,0
Fehlt	0	0,0	1	1,4
Gesamt	71	100,0	71	100,0

Tabelle 5.26: Verteilung Wohnort nach 1.Ziffer der PLZ



Quelle: <http://www.vvhmakler.de/images/plz/deutschland.gif> (Dezember 2006)

Abbildung 2: Verteilung der PLZ auf Deutschland

Die Tabelle und die Abbildung zur PLZ-Verteilung machen deutlich, dass sowohl Patientinnen als auch Kontrollen vorwiegend in der Mitte Westdeutschlands leben.

Wohnortwechsel

In der Häufigkeit eines Wohnortwechsels konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen gefunden werden. Jedoch zeigte sich ein Unterschied bezüglich des durchschnittlichen Wohnortwechsels von Fällen und Kontrollen. Der U-Test nach Mann-Whitney ($Z=-2,39$; $p=0,017$) zeigt

signifikante Mittelwertunterschiede in der Anzahl der Wohnortwechsel zwischen Fällen und Kontrollen. Die Patientinnen mit einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose zogen im Mittel häufiger um.

	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Fälle	71	2,5	0,9	2,0	1,0	5,0
Kontrollen	71	2,2	0,8	2,0	0,0	5,0
Gesamt	142	2,4	,8	2,0	,0	5,0

Tabelle 5.27: Durchschnittliche Wohnortwechsel

Migration

In der Frage, ob betroffene Patientinnen oder ihre Eltern ursprünglich aus dem Ausland stammen und diese Tatsache häufiger als bei den Kontrollen zu finden war, konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Auch nicht, wenn alle Patientinnen (n=102) mit den Kontrollen (n=71) verglichen wurden.

	Fälle		Kontrollen	
	Anzahl	%	Anzahl	%
ja	7	9,9	8	11,3
nein	64	90,1	63	88,7
Gesamt	71	100,0	71	100,0

Tabelle 5.28: Nach Deutschland eingewandert

	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Fälle	8	7,8	8,3	5,8	0,5	27,0
Kontrollen	8	8,9	9,2	4,8	2,0	26,0
Gesamt	16	8,3	8,5	5,5	0,5	27,0

Tabelle 5.29: In welchem Alter eingewandert

Das Alter, in dem die Patientinnen nach Deutschland gekommen waren, betrug im Durchschnitt 7,8 Jahre. Die Frauen aus der Kontrollgruppe waren durchschnittlich im Alter von 8,9 Jahren nach Deutschland eingereist. Ein signifikanter Unterschied konnte hieraus nicht abgeleitet werden. Als Heimatländer wurden in den meisten Fällen die Türkei, Italien und die USA genannt.

5.4.3 Bildung und Beruf

Schul Ausbildung

Die Tabelle 5.30 zeigt, dass es in der Schul Ausbildung keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientinnen und den Kontrollpersonen gibt. Die Mehrheit der Patientinnen und auch der Kontrollpersonen (jeweils 39,4%) hat ihre Schullaufbahn mit der Mittleren Reife abgeschlossen.

	Fälle		Kontrollen	
	N	%	N	%
Hauptschule (+ Lehre)	11	15,5	7	9,9
Mittlere Reife	28	39,4	28	39,4
Hochschulreife	16	22,5	18	25,4
Hochschulabschluss	16	22,5	17	23,9
Sonstiges	0	0,0	1	1,4
Gesamt	71	100,0	71	100,0

Tabelle 5.30: Schul Ausbildung

Hinsichtlich der Schul Ausbildung beider Elternteile konnten keine wesentlichen Unterschiede zwischen den untersuchten Kollektiven gefunden werden, wie die beiden folgenden Tabellen 5.31 und 5.32 darstellen:

	Fälle		Kontrollen	
	N	%	N	%
kein Schulabschluss	3	4,2	3	4,2
Hauptschule (+ Lehre)	39	54,9	32	45,1
Mittlere Reife	22	31,0	24	33,8
Hochschulreife	2	2,8	5	7,0
Hochschulabschluss	5	7,0	7	9,9
Gesamt	71	100,0	71	100,0

Tabelle 5.31: Schul Ausbildung der Mutter

	Fälle		Kontrollen	
	N	%	N	%
kein Schulabschluss	4	5,6	3	4,2
Hauptschule (+ Lehre)	32	45,1	33	46,5
Mittlere Reife	18	25,4	18	25,4
Hochschulreife	4	5,6	5	7,0
Hochschulabschluss	12	16,9	12	16,9
Sonstiges	1	1,4	0	0,0
Gesamt	71	100,0	71	100,0

Tabelle 5.32: Schulausbildung des Vaters

Berufliche Tätigkeit

In beiden Gruppen hat die Mehrzahl der Frauen bis kurz vor ihrer ersten Entbindung gearbeitet. Die meisten Frauen, nämlich 70,3% der Patientinnen und 73,3% der Kontrollpersonen, waren als Angestellte beruflich tätig gewesen. Es ergeben sich hierbei keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven.

	Fälle		Kontrollen	
	N	%	N	%
ja	67	94,4	67	95,7
nein	4	5,6	3	4,3
Gesamt	71	100,0	70	100,0

Tabelle 5.33: Tätigkeit bis zur ersten Entbindung

	Fälle		Kontrollen	
	N	%	N	%
Angestellte	50	70,3	52	73,3
Beamten	8	11,3	10	14,1
Akademikerin	6	8,5	4	5,6
Arbeiterin	2	2,8	1	1,4
Selbständige	2	2,8	2	2,8
Hausfrau	1	1,4	0	0,0
In Ausbildung	1	1,4	2	2,8
Selbständige Landwirtin	1	1,4	0	0,0
Gesamt	71	100,0	71	100,0

Tabelle 5.34: Tätigkeitsbereich

5.4.4 Klinisches Erscheinungsbild

Die Fragestellung galt dem Hauttyp sowie der Augen- und Haarfarbe der befragten Person. Man kann vier verschiedene Hauttypen unterscheiden, die in der abgebildeten Übersicht erläutert werden.

	
Hauttyp I hat auffallend helle Haut mit Sommersprossen, blaue Augen und rötliche Haare. Im Hochsommer bekommt er während der Mittagszeit bereits nach 5 bis 10 Minuten einen Sonnenbrand; braun wird er niemals.	Hauttyp II hat blonde Haare, graue, blaue oder grüne Augen. Zwar rötet sich seine Haut nach 10 bis 20 Minuten, wenn sie Sonne nicht gewöhnt ist, mit der Zeit wird er aber mäßig braun.
	
Hauttyp III hat dunkelblonde Haare, graue oder braune Augen. Er kann sich ungebräunt 20 bis 30 Minuten in der Sonne aufhalten, bevor ein Sonnenbrand einsetzt. Nach wiederholten Bestrahlungen wird er fortschreitend braun.	Hauttyp IV bleibt mit seiner hellbraunen Haut weitgehend vom Sonnenbrand verschont. Er hat meist dunkle Haare und braune Augen. Wenn seine Haut nicht sonnengewöhnt ist, rötet sie sich frühestens nach 40 Minuten.

Quelle: www.bfs.de/de/uv/uv2/uvi/hauttypen.html (September 2008)

Abbildung 3: Die vier Hauttypen und ihre Merkmale

Die Frauen ordneten sich nach den hier aufgeführten klinischen Merkmalen einem dieser vier Typen eigenständig zu. Das Ergebnis zeigt (siehe hierzu Tabelle 5.35), dass 51% der Patientinnen den Hauttyp II haben, nahezu ebenso viele Kontrollen (49,3%). In der gesamten Verteilung gibt es keine wesentlichen Unterschiede, vgl. hierzu Tabelle 5.35.

	Alle Patientinnen		Fälle		Kontrollen	
Hauttyp	N	%	N	%	N	%
Typ I	10	9,8	9	12,7	8	11,1
Typ II	52	51,0	35	49,3	44	61,1
Typ III	34	33,3	22	31,0	18	25,0
Typ IV	6	5,9	5	7,0	2	2,8
Gesamt	102	100,0	71	100,0	72	100,0

Tabelle 5.35: Verteilung der Hauttypen (Alle, Fälle und Kontrollen)

Die beiden folgenden Tabellen zeigen die Verteilung der Haarfarbe sowie der Augenfarbe in den untersuchten Gruppen. In der Fall- und der Kontrollgruppe haben jeweils 52,1% blonde Haare. Es fällt auf, dass es bezüglich der Augenfarbe ein Unterschied zwischen Fällen und Kontrollen gibt: Die Patientinnen mit schwangerschaftsassoziierter Osteoporose haben seltener gemischtfarbige und häufiger braune Augen (Chi²-Test: $\chi^2 = 10,83$; $p = 0,055$).

	Fälle		Kontrollen	
	N	%	N	%
blond	37	52,1	37	52,1
braun	27	38,0	27	38,0
dunkel	5	7,0	2	2,8
rot	2	2,8	5	7,0
Gesamt	71	100,0	71	100,0

Tabelle 5.36: Haarfarbe

	Fälle		Kontrollen	
	N	%	N	%
blau	29	40,8	32	45,1
braun	24	33,8	14	19,7
grün	8	11,3	9	12,7
gemischt	5	7,0	15	21,1
schwarz	3	4,2	1	1,4
grau	2	2,8	0	0,0
Gesamt	71	100,0	71	100,0

Tabelle 5.37: Augenfarbe

5.4.5 Körpergröße und Gewichtsverhalten

Körpergröße

44,3% der Patientinnen mit schwangerschaftsassoziierter Osteoporose (n=70) berichteten, dass ihre Körpergröße sich verringert habe, jedoch keine der Kontrollpersonen (n=70). Es besteht daher ein signifikanter Häufigkeitsunterschied im Chi²-Test ($\chi^2 = 39,817$; $p < 0,001$).

	Alle		Fälle		Kontrollen	
	N	%	N	%	N	%
ja	45	44,6	31	44,3	0	0,0
nein	56	55,4	39	55,7	70	100,0
Gesamt	101	100,0	70	100,0	70	100,0

Tabelle 5.38: Körpergrößenminderung (Alle, Fälle und Kontrollen)

Gewicht

Es erfolgte von jeder Frau eine Einschätzung, ob ihr Gewicht in bestimmten Lebensabschnitten als zu niedrig, genau richtig oder als zu hoch empfunden worden war.

	Fälle		Kontrollen		Chi ² -Test Residuen
	N	%	N	%	χ p
In der Kindheit					14,25 0,001
gerade richtig	32	45,1	48	67,6	1,3
zu hoch	5	7,0	10	14,1	0,9
zu niedrig	34	47,9	13	18,3	2,2
Gesamt	71	100,0	71	100,0	
Menarche bis 20.LJ.					4,22 0,12
gerade richtig	36	50,7	46	64,8	0,8
zu hoch	9	12,7	10	14,1	0,2
zu niedrig	26	36,6	15	21,1	1,2
Gesamt	71	100,0	71	100,0	
Nach dem 20.LJ.					12,66 0,002
gerade richtig	41	57,7	56	78,9	1,1
zu hoch	4	5,6	7	9,9	0,6
zu niedrig	26	36,6	8	11,3	2,2
Gesamt	71	100,0	71	100,0	

Tabelle 5.39: Wie das Körpergewicht empfunden wurde

Viele Frauen mit einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose empfanden ihr Körpergewicht in den drei genannten Lebensabschnitten (Kindheit 47.9%, Menarche 36.6% und nach dem 20. Lebensjahr 36.6%) eher als zu dünn als die Kontrollpersonen. Die Kontrollpersonen beurteilten ihr Gewicht tendenziell eher als zu hoch. Mehr als 60% der gesunden Frauen empfand ihr Gewicht als „gerade richtig“ in allen drei Lebensabschnitten, bei den Patientinnen waren es jeweils unter 60%. Bezüglich des Gewichtsempfindens in der Kindheit sowie nach dem 20. Lebensjahr bestehen signifikante Häufigkeitsunterschiede.

5.4.6 Sportliche Aktivität

Hinsichtlich der sportlichen Aktivität konnten Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven gefunden werden. Frauen, die an einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose erkrankt sind, gingen in ihrer Kindheit im Durchschnitt seltener regelmäßigen sportlichen Betätigungen nach (Chi²-Test: $\chi^2 = 6,52$; $p = 0,011$).

	Fälle		Kontrollen	
	N	%	N	%
Vor der Pubertät				
Ja	34	47,9	49	69,0
Nein	37	52,1	22	31,0
Gesamt	71	100,0	71	100,0
Nach der Pubertät				
Ja	41	57,7	47	67,1
Nein	30	42,3	23	32,9
Gesamt	71	100,0	70	100,0

Tabelle 5.40: Sport vor und nach der Pubertät

	Fälle		Kontrollen	
	N	%	N	%
Kein Sport	37	56,1	22	31,0
1-2	20	30,3	35	49,3
3-4	3	4,5	10	14,1
>4	6	9,1	4	5,6
Gesamt	66	100,0	71	100,0

(wenn Dauer mehr als 2 Jahre lang)

Tabelle 5.41: Sport pro Woche vor der Pubertät

Der Chi²-Test ($\chi^2=11,09$; $p=0,008$) ist hochsignifikant, wobei in der Kategorie "kein Sport" doppelt so viele Patientinnen mit schwangerschaftsassoziierter Osteoporose zu finden sind. In den Kategorien „1-2mal“ und „3-4mal“ sind die Patientinnen gegenüber den Kontrollen in der Unterzahl. In der kleinen Gruppe, die mehr als vier Mal in der Woche Sport getrieben hat, sind 9,1% der Patientinnen und 5,6% der Kontrollen vertreten. Bezüglich der sportlichen Aktivität nach der Pubertät ergeben sich marginal signifikante Unterschiede zwischen beiden Kollektiven (Chi²-Test: $\chi^2=7,04$; $p=0,071$). In der Kategorie „1-2 mal Sport pro Woche nach der Pubertät“ besteht der größte Unterschied, da diese Aussage von 52,9% der Kontrollen ($n=68$) und von 31,3% der Fälle ($n=67$) getroffen wurde.

	Fälle		Kontrollen	
	N	%	N	%
0	30	44,8	23	33,8
1-2	21	31,3	36	52,9
3-4	11	16,4	7	10,3
>4	5	7,5	2	2,9
Gesamt	67	100,0	68	100,0

(wenn Dauer mehr als 2 Jahre lang)

Tabelle 5.42: Sport pro Woche nach der Pubertät

5.4.7 Zahnprobleme

Den beiden folgenden Tabellen ist zu entnehmen, inwiefern in beiden Kollektiven Zahnprobleme bereits in der Kindheit bestanden bzw. ob solche Probleme während der Schwangerschaft auftraten oder sich verschlimmerten.

	Fälle		Kontrollen	
	N	%	N	%
ja	50	70,4	25	35,2
nein	21	29,6	46	64,8
Gesamt	71	100,0	71	100,0

Tabelle 5.43: Zahnprobleme in der Kindheit

Im Chi²-Test ($\chi^2=9,29$; $p=0,003$) fand sich ein hochsignifikanter Unterschied, da über 70% der Patientinnen mit schwangerschaftsassoziierter Osteoporose Zahnprobleme in der Kindheit hatten, hingegen nur 35% der Kontrollen.

	Fälle		Kontrollen	
	N	%	N	%
ja	25	35,2	12	16,9
nein	46	64,8	59	83,1
Gesamt	71	100,0	71	100,0

Tabelle 5.44: Zahnprobleme in der Schwangerschaft

Der Chi²-Test ($\chi^2=6,17$; $p=0,013$) war signifikant, da bei über 35% der Patientinnen Zahnprobleme in der ersten Schwangerschaft auftraten bzw. bestehende Zahnprobleme sich verschlimmerten, hingegen nur bei 17% der Kontrollen. Im Verlauf weiterer Schwangerschaften zeigten sich keine Unterschiede in der Frage nach Zahnproblemen in den beiden Gruppen.

5.4.8 Zyklusanamnese und Pilleneinnahme

Menstruationszyklus

Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen Fällen ($n=70$) und Kontrollen ($n=71$) hinsichtlich des Eintritts der Menarche. In beiden Kollektiven war es im Alter von 13,2 Jahren zur ersten Regelblutung gekommen.

Fälle						Kontrollen					
N	Mean	SD	Median	Min	Max	N	Mean	SD	Median	Min	Max
70	13,2	1,3	13,0	8,0	16,0	71	13,2	1,3	13,0	9,0	17,0

Tabelle 5.45: Alter bei Menarche in Jahren

Die nächste Tabelle zeigt, dass auch im Hinblick auf mögliche Unregelmäßigkeiten des Menstruationszyklus keine signifikanten Unterschiede zwischen Fällen (36.6%) und Kontrollen (32.6%) bestehen. In den meisten Fällen berichteten sowohl die Patientinnen als auch die Kontrollen über unregelmäßige Zyklusabstände sowie einen auf längere Zeit verlängerten oder verkürzten Menstruationszyklus.

	Fälle		Kontrollen	
	N	%	N	%
ja	26	36,6	23	32,4
nein	45	63,4	48	67,6
Gesamt	71	100,0	71	100,0

Tabelle 5.46: Unregelmäßigkeiten des Menstruationszyklus

19.7% der Patientinnen und 25.4% der Kontrollpersonen gaben an, über einen längeren Zeitraum keine Regelblutung gehabt zu haben. Es handelte sich im Schnitt um eine Dauer der Amenorrhoe von 11,8 Monaten bei den Patientinnen, im Gegensatz zu 4,9 Monaten bei den Kontrollepersonen.

	Fälle		Kontrollen	
	N	%	N	%
ja	14	19,7	18	25,4
nein	57	80,3	53	74,6
Gesamt	71	100,0	71	100,0

Tabelle 5.47: Ausbleiben der Regelblutung

Fälle						Kontrollen					
N	Mean	SD	Med.	Min	Max	N	Mean	SD	Med.	Min	Max
13	11,8	9,6	12,0	3,0	36,0	18	4,9	3,0	3,5	2,0	12,0

Tabelle 5.48: Wie viele Monate keine Regelblutung

Der U-Test nach Mann-Whitney ($Z=-2,51$; $p=0,012$) zeigt signifikante Mittelwertsunterschiede zwischen Fällen und Kontrollen. Die Patientinnen mit einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose ($n=13$) hatten durchschnittlich eine über doppelt so lange Zeit ohne Regelblutung als ihre Kontrollperson ($n=18$). Zu beachten ist die relativ kleine Fallzahl und die Tatsache, dass 80% der Patientinnen eine normale Regelblutung hatten.

Pilleneinnahme

9,9% ($n=7$) der Patientinnen und 8,5% ($n=6$) der Kontrollen haben nie eine Anti-Baby-Pille eingenommen. Bei 25,4% der Patientinnen und 29,6% der Kontrollen war eine Pille zur Regulierung des Zyklus verschrieben worden. Es bestehen keine wesentlichen Unterschiede in dieser Kategorie (vgl. Tabelle 5.49).

Fälle						Kontrollen					
N	Mean	SD	Median	Min	Max	N	Mean	SD	Median	Min	Max
64	9,0	5,1	10,0	,5	24,0	65	8,4	4,6	8,0	1,0	19,0

Tabelle 5.49: Jahre der Pilleneinnahme

Die Pilleneinnahme betrug im Durchschnitt 9 Jahre bei der Gruppe der Patientinnen und 8,4 Jahre in der Kontrollgruppe. Der t-Test erbrachte keine signifikanten Unterschiede.

5.4.9 Informationen aus dem Mutterpass

Hinsichtlich der Blutgruppenzugehörigkeit besteht der größte Unterschied zwischen Kontrollen und Fällen bei der Blutgruppe A, da 32,9% der Patientinnen mit schwangerschaftsassoziierter Osteoporose und 52,2% der Kontrollen diese Blutgruppe haben. Der Chi²-Test ($\chi^2=6,19$; $p=0,103$) ist nicht signifikant, auch wenn alle Patientinnen ($n=102$) berücksichtigt werden. Bei den Patientinnen ist die Blutgruppe 0 in über 50% vorhanden (40,6% der Kontrollen). Auch die Blutgruppe B ist mit 11,4% (Fälle) zu 5,8% (Kontrollen) häufiger in der Gruppe der Patientinnen anzutreffen.

	Fälle		Kontrollen	
	N	%	N	%
0	36	51,4	28	40,6
A	23	32,9	36	52,2
AB	3	4,3	1	1,4
B	8	11,4	4	5,8
Gesamt	70	100,0	69	100,0

Tabelle 5.50: Blutgruppe

	Fälle		Kontrollen	
	N	%	N	%
positiv	61	87,1	60	87,0
negativ	9	12,9	9	13,0
Gesamt	70	100,0	69	100,0

Tabelle 5.51: Rhesus Faktor

Die Mehrzahl der Personen trägt das Blutgruppenmerkmal Rhesus positiv.

5.4.10 Schwangerschaftsverlauf

Gewicht während der Schwangerschaft

Es wurde eine Gewichtsangabe für jedes Trimenon notiert, d.h. das Körpergewicht um die 10. Schwangerschaftswoche (SSW), um die 20. SSW und kurz vor der Entbindung. Als Informationsquelle dienten die Angaben im Mutterpass. Bei den Patientinnen ging es um den Gewichtsverlauf in der betroffenen Schwangerschaft, während oder nach der es zur Erkrankung gekommen war. Bei den Kontrollen wurden die Werte der entsprechenden ersten oder einer der folgenden Schwangerschaft notiert. In den meisten Fällen handelte es sich um die erste Schwangerschaft.

	Fälle						Kontrollen					
	N	Mean	SD	Med	Min	Max	N	Mean	SD	Med	Min	Max
Gewicht [kg]	71	61,2	10,4	59,0	43,0	98,0	71	62,5	9,6	60,0	45,0	98,0
1. Trimenon	66	59,1	9,0	57,0	43,0	84,2	64	61,6	9,2	60,5	41,0	93,6
2. Trimenon	52	64,3	10,0	62,5	45,0	88,0	55	67,1	10,1	65,5	46,8	99,0
3. Trimenon	66	72,6	10,2	71,0	53,0	102,0	64	76,2	10,9	75,0	53,5	110,0
1. zu 3. Trimenon	66	13,5	4,5	13,0	5,0	24,0	64	14,6	4,6	14,0	6,0	34,0
Gewichtszunahme in SS insgesamt	71	13,1	4,0	13,0	5,0	24,0	71	14,8	4,6	14,0	6,0	34,0

SS=Schwangerschaft

Tabelle 5.52: Gewichtszunahme in der Schwangerschaft

	Fälle	Kontrollen	Differenz	Test
	Mean	Mean	%	tv p
Gewicht [kg]	61,2	62,5	2,1	-1,00 - 0,319
1. Trimenon	59,1	61,6	4,1	-1,85 - 0,065
2. Trimenon	64,3	67,1	4,2	-1,41 - 0,159
3. Trimenon	72,6	76,2	4,7	-1,86 - 0,062
1. zu 3. Trim.	13,5	14,6	7,5	-1,53 0,126
Gewichtszunahme während SS insgesamt	13,1	14,8	11,5	-2,52 - 0,012

Tabelle 5.53: Mittelwertsunterschiede Gewichtszunahme

Die Zunahme des Körpergewichts in der Schwangerschaft insgesamt zeigt einen signifikanten Mittelwertsunterschied zwischen Fällen und Kontrollen. Die

Kontrollpersonen legten 11,5% mehr an Gewicht zu als die Fälle. Es konnten keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede gefunden werden, allerdings waren die Kontrollen zu allen angegebenen Zeiträumen etwas schwerer als die Patientinnen.

Schwangerschaftskomplikationen

In den Schwangerschaften war es teilweise zu Krankenhausaufenthalten, medizinische indizierter Bettruhe und/oder spezieller medikamentöser Therapie gekommen. Die folgenden Tabellen zeigen einen Überblick über diese besonderen Vorkommnisse im Schwangerschaftsverlauf bei den Fällen sowie den Kontrollen.

	Fälle		Kontrollen	
	N	%	N	%
ja	6	8,5	3	4,2
nein	65	91,5	68	95,8
Gesamt	71	100,0	71	100,0

Tabelle 5.54: Heparintherapie in der Schwangerschaft

8,5% der Patientinnen mit schwangerschaftsassoziierter Osteoporose erhielten während der Schwangerschaft Heparin, im Gegensatz zu 4,2% der Kontrollen. Der Unterschied ist bei der kleinen Fallzahl nicht signifikant. Die Dauer der Heparintherapie betrug zwischen 3 Tagen und mehreren Monaten.

Tabelle 5.55 legt dar, wie viele der Patientinnen und der Kontrollen während ihrer Schwangerschaft für gewisse Zeit Bettruhe einhalten mussten. Dies stand häufig im Zusammenhang mit einem notwendigen Klinikaufenthalt.

	Fälle		Kontrollen	
	N	%	N	%
ja	20	28,2	9	12,7
nein	51	71,8	62	87,3
Gesamt	71	100,0	71	100,0

Tabelle 5.55: Bettruhe während der Schwangerschaft

Bezüglich einer vorgeschriebenen Bettruhe in der betroffenen Schwangerschaft gibt es einen signifikanten Häufigkeitsunterschied im Chi²-Test ($\chi^2=5,24$;

p=0,022). Mehr als doppelt so viele Patientinnen wie Kontrollpersonen mussten während der Schwangerschaft für eine gewisse Zeit Bettruhe einhalten.

Fälle						Kontrollen					
N	Mean	SD	Median	Min	Max	N	Mean	SD	Median	Min	Max
19	9,5	12,4	6,0	,5	56,0	8	4,7	6,5	2,5	,5	20,0

Tabelle 5.56: Dauer der Immobilisation in Wochen

Die Zeit dieser Immobilisation durch vorgeschrieben Bettruhe schwankt zwischen wenigen Tagen und einigen Monaten und beträgt im Schnitt 9,5 Wochen unter den Patientinnen und 4,7 Wochen bei den Kontrollen. Es gibt keine statistisch signifikanten Unterschiede, auch wenn die Patientinnen mit schwangerschaftsassoziierter Osteoporose ungefähr doppelt so viele Wochen immobilisiert waren. Die Fallzahl ist zu gering.

Klinikaufenthalt

Bei 19,7% der Patientinnen und 21.1% der Kontrollpersonen war eine Hospitalisierung aufgrund von Schwangerschaftskomplikationen notwendig. Auch im Hinblick auf die Dauer des stationären Krankenhausaufenthaltes gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven.

	Fälle		Kontrollen	
	N	%	N	%
ja	14	19,7	15	21,1
nein	57	80,3	56	78,9
Gesamt	71	100,0	71	100,0

Tabelle 5.57: Klinikaufenthalt in der Schwangerschaft

Das Vorliegen eines Diabetes oder einer anderen schweren Allgemeinerkrankung, die die Schwangerschaft beeinträchtigt haben könnte, ist in beiden Gruppen in annähernd gleicher Anzahl zu finden. Auch bei einer regelmäßigen Medikamenteneinnahme gibt es keine signifikanten Unterschiede in den beiden Personengruppen. Die Frage bezog sich auf Medikamente, die die Person regelmäßig einnehmen muss und welche Medikamente im Besonderen vor oder während der Schwangerschaft eingenommen wurden (Tabelle 5.58).

	Fälle		Kontrollen	
	N	%	N	%
ja	21	29,6	14	20,3
nein	50	70,4	55	79,7
Gesamt	71	100,0	69	100,0

Tabelle 5.58: Regelmäßige Medikamenteneinnahme

5.4.11 Alkohol- und Nikotinkonsum

Zum Alkoholkonsum lässt sich sagen, dass sowohl Patientinnen als auch Kontrollen in etwa gleicher Quantität Alkohol konsumieren. Die Mehrzahl der Personen gab an, ab und zu Alkohol zu trinken, nur wenige trinken überhaupt keinen Alkohol. Es finden sich keine nennenswerten Unterschiede.

Bezüglich des Rauchverhaltens belegen die nächsten Tabellen, dass sich Patientinnen und Kontrollpersonen nicht voneinander unterscheiden. Die Frage galt dem aktuellen Rauchverhalten und schließt daher die Kontrollen mit ein.

	Fälle		Kontrollen	
	N	%	N	%
ja	14	19,7	16	22,5
nein	57	80,3	55	77,5
Gesamt	71	100,0	71	100,0

Tabelle 5.59: Raucher

	Fälle						Kontrollen					
	N	Mean	SD	Median	Min	Max	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Jahre Extraucherin	17	5,2	5,5	4,0	0,5	20,0	19	6,1	5,8	5,0	1,0	25,0
Zigaretten pro Tag	18	12,2	8,1	15,0	1,0	20,0	33	10,6	8,8	10,0	1,0	35,0
Jahre geraucht	22	10,4	5,9	10,0	1,0	20,0	33	12,9	6,6	14,0	1,0	30,0

Tabelle 5.60: Rauchverhalten

Es zeigt sich in keiner der drei Variablen signifikante Mittelwertsunterschiede zwischen den beiden untersuchten Kollektiven.

5.4.12 Haustiere, Allergien, Milchunverträglichkeit

Haustiere

Die Fragen richteten sich auf das Vorhandensein von Tieren in der Hausgemeinschaft sowie einen häufigen bzw. engen Kontakt zu Tieren, z.B. auf dem Bauernhof. In acht Kategorien gemäß einzelner Lebensabschnitte konnten Angaben gemacht werden.

	Ja Fälle		Ja Kontrollen		Unterschiede
	N	%	N	%	χ^2 p
Gab es Haustiere...					
...während der SS der Mutter	30	42,3	27	38,0	n.s.
...als Kleinkind	41	57,7	56	78,9	7,32 0,007
...als Teenager	45	63,4	50	70,4	n.s.
...Haustiere als Erwachsene	19	26,8	27	38,0	n.s.
...Haustiere vor der ersten SS	22	31,0	26	36,6	n.s.
...Haustiere während der ersten SS	15	21,4	26	36,6	3,94 0,047
...Haustiere vor der zweiten SS	10	14,5	15	21,7	n.s.
... während der zweiten SS	10	14,5	14	20,6	n.s.

Tabelle 5.61: Haustiere

Es fällt auf, dass die Kontrollpersonen zu allen Zeiten häufiger Kontakt zu Tieren pflegten als die Patientinnen. Besonders als Kleinkinder und während der ersten Schwangerschaft hatten mehr Kontrollpersonen Haustiere bzw. ein engen Umgang mit Tieren.

Allergien

In der Frage nach vorhandenen Allergien auf bestimmte Nahrungsmittel, Medikamente, Nickel, Pollen und Gräser zeigt sich folgende Verteilung:

	Fälle		Kontrollen	
	N	%	N	%
ja	39	55,7	39	54,9
nein	31	44,3	32	45,1
Gesamt	70	100,0	71	100,0

Tabelle 5.62: Auftreten von Allergien

Als häufigste Allergene wurden Pollen, Hausstaub, Nickel, Tierhaare, Gräser, Äpfel, Karotten, Nüsse und Penicilline genannt.

Milchunverträglichkeit

Die folgende Tabelle zeigt, inwiefern die Befragten unter einer Milchunverträglichkeit mit Problemen bei der Verdauung von Milch und Milchprodukten bis hin zu einer Laktoseintoleranz leiden.

	Fälle		Kontrollen	
	N	%	N	%
ja	9	12,7	3	4,2
nein	62	87,3	68	95,8
Gesamt	71	100,0	71	100,0

Tabelle 5.63: Milchunverträglichkeit

Der Chi²-Test ($\chi^2=3,28$; $p=0,070$) weist auf einen marginal signifikanten Häufigkeitsunterschied zwischen Fällen und Kontrollen hin. Frauen mit schwangerschaftsassoziierter Osteoporose haben häufiger eine Milchunverträglichkeit als die zugehörigen Kontrollpersonen.

5.4.13 Eigen- und Familienanamnese

In beiden Kollektiven bestehen Grund- oder Allgemeinerkrankungen zu etwa gleichen Anteilen. Es handelt sich um Erkrankungen, die die Betroffene subjektiv als mehr oder weniger beeinträchtigend empfindet. Eine statistische Analyse ist bei den genannten einzelnen Krankheiten nicht vorgesehen.

	Fälle		Kontrollen	
	N	%	N	%
ja	18	25,4	23	32,9
nein	53	74,6	47	67,1
Gesamt	71	100,0	70	100,0

Tabelle 5.64: Häufigkeit eigener Grunderkrankungen

Bezüglich der Familienanamnese sollte jede Patientin und Kontrollperson Angaben zum Vorkommen kardiovaskulärer, hämatoonkologischer, neurologischer, psychiatrischer, endokrinologischer sowie sonstiger Erkrankungen bei den Eltern, Großeltern und auch den Geschwistern machen. Da es zu einer großen Vielzahl unterschiedlicher Krankheiten gekommen ist,

sollen hier nur die am häufigsten genannten dargestellt werden, eine statistische Auswertung erfolgte nicht.

Osteoporose	22
Mamma-Ca.	11
Sonstige Krebserkr.	10
Colon-Ca	8
Diabetes mellitus	8
Magenerkrankungen	5
Hypertonus	5
Rheuma	4
Herzinfarkt	4
Bronchial-Ca	4
Herzinfarkt	4
Sonstige Herzerkr.	4
Apoplex	3
Endometrium-Ca	3

Tabelle 5.65: Familiäre Erkrankungen (Fälle)

Diabetes mellitus	13
Sonstige Krebserkr.	12
Hypertonus	11
Sonstige Herzerkr.	9
Herzinfarkt	8
Colon-Ca	7
Osteoporose	7
Endometrium-Ca	7
Magenerkr.	5
Mamma-Ca	5
Migräne	3
Bronchial-Ca	3
Apoplex	3
Rheuma	1

Tabelle 5.66: Familiäre Erkrankungen (Kontrollen)

Es fällt auf, dass bei den Familienmitgliedern der Patientinnen mit schwangerschaftsassoziierter Osteoporose 22 Fälle einer Osteoporose aufgetreten waren, in den Familien der Kontrollpersonen 7 Fälle.

Operationen

Das Vorhandensein von Operationen in der Vorgeschichte und ob jemals in Vollnarkose operiert worden war, war Thema der letzten Fragen im Fragebogen und bilden den Abschluss der Auswertung.

	Fälle		Kontrollen	
	N	%	N	%
ja	63	88,7	59	83,1
nein	8	11,3	12	16,9
Gesamt	71	100,0	71	100,0

Tabelle 5.67: Eigene Operationen

Patientinnen und Kontrollpersonen haben zu etwa gleichen Anteilen schon mindestens eine Operation erlebt. Es ergeben sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven. Die meisten Frauen hatten in ihrer Kindheit die Entfernung der Tonsillen sowie des Appendix erfahren.

Vollnarkose

Bei 85,7% der Patientinnen und 73,9% der Kontrollen war eine Vollnarkose bei mindestens einer der durchgeführten Operationen notwendig gewesen, wie die folgende Tabelle zeigt.

	Fälle		Kontrollen	
	N	%	N	%
ja	60	85,7	51	73,9
nein	10	14,3	18	26,1
Gesamt	70	100,0	69	100,0

Tabelle 5.68: Operation in Vollnarkose

Der Chi²-Test ($\chi^2=3,00$; $p=0,0083$) liefert für diese Verteilung einen nur marginal signifikanten Unterschied. Patientinnen mit schwangerschaftsassoziierter Osteoporose hatten etwas häufiger eine Operation in Vollnarkose (ITN, Intubationsnarkose) in der Vorgeschichte.

5.4.14 Signifikante Unterschiede

Die letzte Tabelle fasst noch einmal die wichtigsten Ergebnisse der Auswertung zusammen. Die signifikanten Unterschiede zwischen den Patientinnen mit schwangerschaftsassoziierter Osteoporose und den zugehörigen Kontrollpersonen werden hier dargestellt. In der ersten Spalte erfolgt eine Auflistung der jeweiligen Kategorien, in denen signifikante Unterschiede zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe zu finden waren. Die zweite Spalte liefert einen Überblick über die Merkmale und Besonderheiten der Patientinnen mit schwangerschaftsassoziierter Osteoporose in den jeweiligen Punkten. In der dritten Spalte wird die gültige Fallzahl angegeben, mit der der statistische Test berechnet wurde, die nicht immer 71 zu 71 beträgt, da in manchen Fällen nicht alle Befragten betroffen waren. Die unterschiedliche Anzahl der Sternchen in der vierten Spalte zeigt die Stärke der Signifikanz, ein Sternchen für geringe Signifikanz bis zu drei Sternchen für hohe Signifikanz in der jeweils genannten Kategorie.

Variable	Ergebnis für Patientinnen mit schwangerschaftsassoziierter Osteoporose	Gültige N (F/K)	Signifikanz
Empfindung Körpergewicht als Erwachsene	<i>Ein Drittel als zu niedrig</i>	71/71	***
Empfindung Körpergewicht in der Kindheit	<i>Die Hälfte als zu niedrig</i>	71/71	***
Körpergröße vermindert	<i>bei der Hälfte (bei keiner der Kontrollen)</i>	70/70	***
Stillmonate	<i>kürzer</i>	70/71	***
Zahnprobleme in der Kindheit	<i>70%, hingegen Kontrollen nur 35%</i>	71/71	***
Gewichtszunahme in SS insgesamt	<i>12% weniger</i>	71/71	**
Zunahme Zahnprobleme 1. SS	<i>35%, hingegen Kontrollen nur 17%</i>	71/71	**
Dauer der Amenorrhoe	<i>Mehr als doppelt so lange</i>	13/18	**
Sport pro Woche vor der Pubertät	<i>Über die Hälfte keinen Sport</i>	67/71	**
Anzahl der Jahre Sport vor der Pubertät	<i>1/3 1-4Jahre, dagegen bei Kontrollen 2/3</i>	71/71	**
Wohnumfeld bei Erkrankung	<i>eher auf dem Land gelebt</i>	71/71	**
BMI-Gruppierung	<i>mehr "magere" Frauen</i>	71/71	*
Immobilisation während der SS	<i>doppelt so häufig</i>	71/71	*
Wohnortwechsel	<i>häufigere Wohnortwechsel</i>	71/71	*
Augenfarbe	<i>< gemischt; > braun</i>	71/71	*
Größe	<i>tendenziell kleiner</i>	71/71	*
Milchunverträglichkeit	<i>häufiger</i>	71/71	*
OP mit Vollnarkose	<i>häufiger</i>	71/71	*
Sport pro Woche nach der Pubertät	<i>Nur 1/3 1-2 mal, dagegen > 1/2 der Kontrollen</i>	67/68	*
Anzahl Haustiere	<i>weniger Haustiere</i>	69/68	*

*** = $p \leq 0,001$

** = $p \leq 0,01$

* = $p \leq 0,05$

Tabelle 5.69: Signifikante Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen

6 DISKUSSION

In der Literatur gibt es bisher wenige beschriebene Fälle einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose. Es bleibt unklar, ob es auf der Grundlage einer präexistenten strukturellen Schwäche des Knochens zur Osteoporose in der Schwangerschaft kommt, oder ob die Schwangerschaft selbst als Ursache der Erkrankung anzusehen ist [110, 187]. In den meisten Fallbeobachtungen dieses Krankheitsbildes, die in den vergangenen vier Jahrzehnten publiziert wurden, wird eine manifeste Osteoporose mit Wirbelkörperfrakturen beschrieben [4, 48, 70, 98, 140, 157, 165, 170, 177, 178, 189, 207], seltener scheinen Hüfte [102], Becken [24, 84, 179], Knie bzw. Tibia [4, 29, 193] oder Os calcaneus [119] von Frakturen betroffen zu sein. Es gibt außerdem einige Falldarstellungen, die eine transiente Osteoporose beschreiben, die ohne Frakturen, jedoch mit einer zum Teil deutlich erniedrigten Knochendichte einhergeht [6, 10, 13, 57, 176, 197, 204]. In einem Review über 80 publizierte Fälle einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose war das durchschnittliche Alter der Betroffenen 28 Jahre, die sich mit Rückenschmerzen im Bereich des thorakolumbalen Übergangs vorstellten. Die Symptome traten zu 56% postpartal auf, in 41% der Fälle im letzten Trimenon und zu 3% zur Zeit der Entbindung. Bei 70% handelte es sich um die erste Schwangerschaft, zu 23% traten Symptome erst in der zweiten und zu 7% in der dritten Schwangerschaft auf [110]. Smith et al. publizierte 1995 die Ergebnisse einer Untersuchung von 24 Frauen, die an einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose erkrankt waren. Bei 17 der 24 Patientinnen kam es in Verbindung mit der ersten Schwangerschaft zu klinischen Symptomen der Erkrankung. Diese äußerten sich in den meisten Fällen in Form von Rückenschmerzen. Bei vier Frauen war die Osteoporose auf eine andere Ursache zurückzuführen. Hierbei handelte es sich um eine medikamentöse Therapie mit Heparin bzw. Glukokortikoiden, um das Vorliegen einer Osteogenesis imperfecta und im vierten Fall um eine Anorexia nervosa als Grunderkrankung. Die Knochenbiopsie von 11 der untersuchten Patientinnen zeigte ein Versagen der osteoblastären Funktion. Saraux et al. hatte 1993 eine ähnliche Beobachtung bei der Untersuchung der Knochenbiopsie von vier an schwangerschaftsassoziierter Osteoporose erkrankter Frauen gemacht. Er formulierte die Vermutung, dass bei Vorliegen einer Osteopenie die Schwangerschaft,

unabhängig von weiteren Faktoren, das Auftreten einer Osteoporose provoziert [177]. Eine weitere Studie, die fünf betroffene Frauen einschloss, ergab histologisch eine erhöhte Knochenresorption als mögliche Ursache der Erkrankung [219].

Untersuchungen der Laborwerte von Frauen mit einer schwangerschafts-assoziierten Osteoporose zeigen unterschiedliche Ergebnisse. In der Mehrzahl der Fälle finden sich normale Blutwerte für Kalzium und Phosphat, es wurde jedoch auch von einer Hyperkalzämie berichtet [171, 202]. Vitamin D-Konzentrationen im Plasma zeigen sich in Fällen einer Osteoporose in der Schwangerschaft häufiger erniedrigt [24, 171, 189], so dass sich ein sekundärer Hyperparathyreoidismus aufgrund einer Vitamin-D-Insuffizienz manifestieren kann. Östrogen, Prolaktin und humanes Plazentalaktogen können zu einer gesteigerten Aktivität der 1- α -Hydroxylase und damit zu einer Mehrproduktion von aktivem Vitamin D (Calcitriol) führen [212, 213]. Eine gesteigerte Produktion von Calcitriol kann während einer Schwangerschaft bei gesunden Frauen zu einer bis zu 72% gesteigerten Absorption von Kalzium aus dem Darm führen [172]. Um Kalzium zu konservieren, könnte neben der erhöhten Absorption im Darm auch eine gesteigerte Rückresorption in der Niere erfolgen. Es konnte allerdings eine Hyperkalziurie der gesunden schwangeren Frau festgestellt werden [40, 178], die auf die gesteigerte glomeruläre Filtration während der Schwangerschaft zurückgeführt werden kann [95]. In der Stillzeit nimmt der Kalziumverlust über die Niere ab. In der Studie von Ritchie et al. 1998 ist der Kalziumgehalt im Urin bei Frauen in der frühen Laktationsperiode niedriger als vor der Schwangerschaft [172]. Dies spricht dafür, dass in der Stillzeit eine renale Kalziumkonservierung stattfindet. Calcitonin scheint in einer normalen Schwangerschaft erhöht zu sein, was zu einem zusätzlichen Schutz des Knochens beitragen kann [194, 214]. Bei Schwangeren, die eine Osteoporose entwickelten, zeigten sich eher normale oder erniedrigte Werte für Calcitonin [189]. Ein funktioneller Hyperparathyreoidismus wird durch das Parathormon related peptide verursacht, welches in der Schwangerschaft erhöht sein kann und den Effekt von intaktem Parathormon imitiert [12, 62]. Parathormon selbst zeigt im Falle einer Schwangerschaft normale bis erniedrigte Werte [12, 170, 181, 189]. Probleme in der hormonellen Regulation des Kalziumstoffwechsels können eine mögliche Ursache für das Auftreten einer Osteoporose in

Verbindung mit der Schwangerschaft und Stillzeit bei gesunden Frauen sein. Unklar bleibt jedoch, wie es zu einer solchen Dysregulation des Kalziumstoffwechsels kommen kann. Eine multifaktorielle Genese für das Krankheitsbild der schwangerschaftsassozierten Osteoporose wird angenommen. Da die Untersuchungen der kalziotropen Hormone im Rahmen einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose Ähnlichkeiten mit denen bei einer juvenilen Osteoporose aufweisen, könnte darin ein Zusammenhang bestehen. Bei beiden Erkrankungen wurden niedrige Werte für Calcitriol und Calcitonin nachgewiesen, außerdem sind laut Kovidhunkit et al. 1996 die primäre Lokalisation an der Wirbelsäule sowie die Reversibilität der Erkrankung kennzeichnend für die juvenile und auch für die schwangerschaftsassozierte Osteoporose. Ob die schwangerschaftsassozierte Osteoporose ein spätes Auftreten einer juvenilen Osteoporose bedeutet, bleibt unklar [110]. Auch ein familiärer Einfluss für das Auftreten einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose wird vermutet. Dunne et al. 1993 befragte 35 Patientinnen und Kontrollpersonen sowie deren Familien und konnte in der Patientinnengruppe eine signifikant höheres Auftreten von Frakturen bei der Mutter feststellen [50]. Eine neuere Studie fand innerhalb der Verwandtschaft von fünf Patientinnen mit schwangerschaftsassoziierter Osteoporose 53% an Osteoporose erkrankte Verwandte ersten Grades, jedoch nur 15% betroffene Verwandte in der Vergleichsgruppe [157]. Eine positive Familienanamnese, eine verminderte Kalziumaufnahme sowie eine allgemeine Unterernährung werden von Di et al. 2000 als Risikofaktoren für die schwangerschaftsassozierte Osteoporose herausgearbeitet [48]. Ein niedriges Körpergewicht wird auch von O`Sullivan et al. 2006 als Merkmal in einem untersuchten Kollektiv von 11 erkrankten Patientinnen gefunden. Weitere Eigenschaften, die betroffene Patientinnen tragen, sind das Vorkommen einer Osteoporose in der Familie, eine positive Raucheranamnese sowie ein Vitamin- D-Mangel [147]. Rauchen kann einen negativen Einfluss auf den Knochen haben. Nikotin führt nach Melhus et al. 1999 zur Bildung freier Radikale im Körper, die die Knochenresorption beeinflussen können [131]. Tatsächlich konnte bei Rauchern beiden Geschlechts eine erniedrigte Knochendichte festgestellt werden [11]. Die Studie von Nevitt et al. 2005 liefert Hinweise dafür, dass Rauchen als ein unabhängiger Risikofaktor für ein vermehrtes Frakturaufkommen anzusehen ist

[144]. Durch die Studie von Gerdhem et al. 2002 ließ sich nachweisen, dass ehemalige Raucherinnen wieder annähernd gleiche Knochendichtewerte haben wie Frauen, die nie geraucht haben [61].

Naylor et al. 2000 untersuchte die Marker der Knochenformation und Knochenresorption, den insulinlike growth factor-1 (IGF-1) sowie die Knochendichte im Verlauf einer normalen Schwangerschaft. Die Marker der Knochenresorption steigen im Laufe der Schwangerschaft an und auch die Marker der Knochenformation zeigen vom zweiten Trimenon an steigende Werte. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind aufgrund der Hämodilution und der gesteigerten renalen Filtration jedoch nicht eindeutig zu interpretieren. IGF-1 scheint eine nicht unbedeutende Rolle im Knochenstoffwechsel einzunehmen, da in dieser Studie ein Zusammenhang des Faktors mit einem gesteigerten Knochenumbau erkannt wurde [141]. Eine weitere Studie von Naylor et al. 2003 befasst sich mit einem möglichen Schutzfaktor gegen eine gesteigerte Knochenresorption, dem Osteoprotegerin (OPG) oder auch osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF). Die Konzentration für OPG nimmt im Verlauf der Schwangerschaft zu und fällt nach Entbindung relativ rasch ab, ein plazentarer Ursprung wird deshalb vermutet. Eine Korrelation von OPG und der Knochendichte konnte nicht festgestellt werden, der Einfluss des OPG auf den Knochen während der Schwangerschaft ist daher nicht geklärt [142]. Auch Uemura et al. hatte 2002 einen Anstieg von OPG vom ersten bis zum dritten Trimenon bei 14 Schwangeren gemessen. Der rasche Abfall dieses Markers nach Entbindung kann in Zusammenhang gesetzt werden mit der postpartal gesteigerten Knochenresorption [205]. Bei Frauen, die an einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose erkranken, könnte eine Funktionsstörung oder Minderproduktion dieses plazentaren Stoffes vorliegen und damit ein Schutz vor gesteigerter Knochenresorption fehlen.

Die Diagnose der schwangerschaftsassozierten Osteoporose wird in den meisten Fällen postpartal mit Hilfe radiologischer und osteodensitometrischer Untersuchungen gestellt. Die durch DXA-Verfahren ermittelte Knochendichte ist je nach Messort und Lokalisation der Osteoporose stark erniedrigt. Der trabekuläre Knochen scheint am stärksten auf die Veränderungen des Knochenstoffwechsels zu reagieren [139]. Eine Interpretation ist häufig mangels Vergleichswerten aus früheren Untersuchungen schwierig. In einigen Fällen

wurde der Verlauf nach der Entbindung und Beendigung der Stillzeit festgehalten. Wenn man davon ausgeht, dass die schwangerschaftsassozierte Osteoporose hauptsächlich der Schwangerschaft zuzuschreiben ist, sollte die Knochendichte postpartal wieder normale Werte annehmen [160]. Tatsächlich stieg in Einzelfällen die Knochendichte bei Frauen mit einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose innerhalb der ersten sechs Monate nach Entbindung um 50% an, um nach mehreren Jahren wieder normale Werte anzunehmen [98, 120]. Die Mehrzahl der Betroffenen erlebte einen Rückgang der Beschwerden. Vor dem Hintergrund dieser Beobachtungen kann man vermuten, dass es eine hohe Zahl unerkannter Fälle einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose gibt. Zum einen stellen Rückenschmerzen ein allgemein häufiges Symptom in der Schwangerschaft dar und zum anderen kann eine Fraktur vorliegen, ohne dass die Betroffene Schmerzen empfindet oder äußert. 30-60% aller Wirbelkörperfrakturen sind asymptomatisch. Liegen Beschwerden vor, die nach Entbindung spontan zurückgehen oder verschwinden, sieht eine betroffene Frau möglicherweise keinen Grund für die Konsultation eines Arztes. In wenigen der beschriebenen Fallbeobachtungen kam es im Laufe der Erkrankung zu weiteren Frakturen, chronischen Schmerzen und einer eingeschränkten Mobilität [189, 207].

Die vorliegende Arbeit präsentiert die Erfassung der Daten von 102 Patientinnen mit einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose, die in der Zeit von Oktober 2004 bis Dezember 2006 im Rahmen des Referenzzentrums für schwangerschaftsassozierte Osteoporose an der Befragung teilnahmen. Es handelt sich um das bisher größte weltweit erfasste Kollektiv dieser Art. Bei den meisten hier vorgestellten Patientinnen entwickelte sich die Erkrankung im Zusammenhang mit der ersten Schwangerschaft. Sie machte sich klinisch häufig durch Rückenschmerzen und eine Bewegungseinschränkung bemerkbar. In einigen Fällen wurden die Frauen aufgrund der Beschwerden weitestgehend immobil. Die eigentliche Diagnose konnte in der Regel erst postpartal gestellt werden, bei 59,4% der Frauen lag zu diesem Zeitpunkt eine Wirbelkörperfraktur vor. Da die Frauen häufig mehrere Arztbesuche hinter sich hatten, bis sie der richtigen Diagnostik zugeführt wurden, dauerte es maximal 48 Monate, um die Diagnose zu stellen. Als aussagekräftig in dieser Frage betrachte man den Median von 3 Monaten von der Entbindung bis zu

Diagnosestellung. In 75,5% wurde zur Verifizierung des Krankheitsbildes eine Osteodensitometrie durchgeführt. Diese Ergebnisse aus anamnestischen Befragungen der betroffenen Frauen stehen in Einklang mit den Ergebnissen aus der bisher beschriebenen Literatur.

Um Risikofaktoren der Erkrankung herauszuarbeiten, erfolgte die Studie als Untersuchung zweier Kollektive: 71 Patientinnen und 71 zugehöriger Kontrollpersonen. Die beiden Gruppen waren hinsichtlich Alter, BMI und Herkunft gut vergleichbar. Es zeigte sich jedoch, dass häufiger schlanke Frauen in der Gruppe der Patientinnen zu finden waren. In der Patientinnengruppe hatten 5,6% einen BMI unter Normalgewicht. Die Kontrollpersonen hatten alle Normalgewicht bis hin zu Übergewicht. Die betroffenen Frauen gebaren häufig nur ein Kind, wohingegen die Kontrollpersonen mehr als ein Kind geboren hatten. Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass die Patientinnen nach den negativen Erfahrungen in der ersten Schwangerschaft ihre Familienplanung vorzeitig abgeschlossen haben. Im Zusammenhang hiermit ist zu erwähnen, dass sich die Anzahl der Monate, in denen die Frauen gestillt hatten, ebenfalls signifikant voneinander unterscheiden, da die Kontrollen insgesamt etwa doppelt so lange stillten wie die Patientinnen. Dieser Unterschied wird zum einen auf der höheren Geburtenzahl und damit längeren Stillzeit der gesunden Frauen beruhen, zum anderen muss man beachten, dass den Frauen, die an einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose erkrankt sind, grundsätzlich vom Stillen abgeraten wird. Das liegt daran, dass keine gesicherten Daten zum Verlauf dieser Erkrankung während der Stillperiode vorliegen. Es ist davon auszugehen, dass sich die Erkrankung aufgrund des physiologischen Verlustes an Knochenmasse in der Stillzeit verschlimmert bzw. ihre Heilung verzögert wird [87]. Der Verlust an Knochenmasse in der Stillzeit kann einerseits dem erhöhten Kalziumbedarf für die Produktion der Muttermilch zugeschrieben werden, andererseits könnte eine Ursache die sich einstellende Phase der Hypoöstrogenämie sein [94]. Bezüglich des Geburtsmodus bei den Entbindungen unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant voneinander. Es war jedoch die Tendenz festzustellen, dass bei den Patientinnen häufiger eine geplante Schnittentbindung durchgeführt worden war. Dies ist dahingehend zu interpretieren, dass die Erkrankung häufig am Ende der Schwangerschaft oder kurz vor Entbindung auftritt, wo eine

zusätzliche Belastung und mögliche Frakturgefahr durch die spontane Entbindung vermieden werden sollte.

Im Erscheinungsbild gibt es einen Unterschied in der Augenfarbe der untersuchten Frauen: Die Patientinnen mit schwangerschaftsassoziierter Osteoporose haben seltener gemischtfarbige und häufiger braune Augen. Man kann annehmen, dass diesem Aspekt eine geringe Bedeutung beizumessen ist. Hinsichtlich der Größe besteht ein signifikanter Unterschied, denn 44,3% der Patientinnen haben im Verlauf der Erkrankung eine Körpergrößenminderung erfahren, welche auf Wirbelkörperfrakturen im Rahmen der manifesten Osteoporose hindeutet. Erwartungsgemäß hat keine der Kontrollpersonen Veränderungen in der Körpergröße bemerkt. In der tatsächlichen Körpergröße zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen, obwohl die Patientinnen durchschnittlich 2cm kleiner als die Kontrollpersonen sind. Bezüglich des aktuellen Gewichts gibt es keine statistisch signifikanten Unterschiede. Anders verhält es sich mit dem subjektiven Empfinden des Gewichts, denn die Patientinnen mit Osteoporose fühlten sich in allen Lebensabschnitten von der Kindheit bis nach dem 20. Lebensjahr als zu dünn. Nur 45% der Frauen empfanden ihr Gewicht in der Kindheit als „genau richtig“. Dies kann auf eine gestörte Selbstwahrnehmung hindeuten und lässt mögliche Ernährungs- und damit Wachstumsfehler in der Kindheit und Adoleszenz vermuten. Auch während der Schwangerschaft gibt es Unterschiede im Körpergewicht zwischen den beiden Kollektiven. So legten die Patientinnen insgesamt im Laufe der Schwangerschaft 12% weniger an Gewicht zu als die Kontrollen. Hinzu kommt die Beobachtung, dass 28,2% der Patientinnen mit schwangerschaftsassoziierter Osteoporose während der Schwangerschaft für eine durchschnittliche Dauer von 9,5 Wochen immobilisiert werden mussten, bei den Kontrollen war nur in 12,7% eine Immobilisation für durchschnittlich 4,7 Wochen notwendig. Eine Immobilisation im Verlauf der Schwangerschaft kann z.B. bei vorzeitiger Wehentätigkeit, Zervixinsuffizienz oder vorzeitigem Blasensprung medizinisch indiziert sein. Durch die Immobilisation kann es durch Muskelatrophie einerseits und durch ungenügende Stimulation der Osteoblasten und der remodelling-Prozesse zu einer Abnahme an Knochenmasse kommen [137]. T. Hansson konnte bei jungen Mädchen, die wegen einer Skoliose-Behandlung für die Dauer von drei bis sechs Wochen

immobilisiert wurden, ein Knochendichteverlust von 1-2% pro Woche feststellen [82]. Da die Mädchen ihr Wachstum noch nicht abgeschlossen hatten, ist der in dieser Studie entdeckte negative Effekt der Immobilisation auf die Knochendichte wahrscheinlich zusätzlich verstärkt worden. Trotzdem ist dieser Aspekt in der Krankheitsgeschichte der untersuchten Patientinnen nicht zu vernachlässigen.

Die Frauen aus beiden Gruppen hatten bis zur Entbindung ihres ersten Kindes in ihrem Beruf gearbeitet. Wesentliche Unterschiede im Bereich der Arbeitsbelastung und Stressbewältigung bestehen daher wahrscheinlich nicht. Auch in Betrachtung der Ausbildung und des sozialen Status waren beide Kollektive gut vergleichbar. In der Gruppe der Patientinnen zeigte sich die Tendenz, häufiger auf dem Land zu leben als die Kontrollen. In allen weiteren Fragen nach dem wohnlichen Umfeld und der Herkunft unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant voneinander.

Es fanden sich signifikante Unterschiede bezüglich des sportlichen Verhaltens vor und nach der Pubertät: 56,1% der Patientinnen gaben an, vor der Pubertät keinen Sport getrieben zu haben, jedoch nur 31% der Kontrollen. Auch nach der Pubertät waren es nur 31,3% der Patientinnen, die 1-2mal pro Woche einer sportlichen Aktivität nachgingen, hingegen 52,9% der Kontrollen. Der protektive und gesunde Einfluss einer regelmäßigen körperlichen Bewegung auf den Knochen beginnt wahrscheinlich bereits in der Kindheit und kann das Erreichen der individuellen peak bone mass positiv beeinflussen [151]. Frauen mit einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose litten zudem häufiger als die Kontrollen an Problemen mit den Zähnen. Da das Zahnhartgewebe Strukturähnlichkeit mit Knochen aufweist, liegt es nahe, dass auch die Zähne bei einer Mineralisationsstörung betroffen sein können. Die Frage, ob Zahnprobleme in der Kindheit bestanden, beantworteten 70,4% der Patientinnen und 35,2% der Kontrollen mit ja. Dieser Unterschied ist hochsignifikant. Auch nahmen bei doppelt so vielen Patientinnen wie Kontrollen die Probleme während oder nach der ersten Schwangerschaft zu (35,2% versus 16,9%). Es bleibt unklar, ob die Zahnprobleme in der Schwangerschaft zufällig aufgetreten sind, durch die sich manifestierende Osteoporose verursacht wurden oder als Zeichen einer schon bestehenden Osteopenie vor der Schwangerschaft zu deuten sind. Zahnprobleme in Verbindung mit einer

niedrigen Knochendichte in der Mandibula korreliert positiv mit einer niedrigen Knochendichte in Wirbelsäule, Schenkelhals und Unterarm. Ob darin ein kausaler Zusammenhang besteht, wird allerdings kontrovers diskutiert [47].

Der Menstruationszyklus zeigte in beiden Gruppen Unregelmäßigkeiten, bei den Kontrollen kam es häufiger zu Phasen einer Amenorrhoe. Es unterscheidet sich jedoch signifikant die Dauer der Amenorrhoe, die bei den Patientinnen im Schnitt 11,8 Monate und bei den Kontrollen nur 4,9 Monate betrug. Über eine hypothalamische Dysfunktion kann eine sekundäre Amenorrhoe durch eine Hyperprolaktinämie, sowohl durch psychischen als auch physischen Stress, ebenso durch Ernährungsstörungen oder durch ovarielle Störungen verursacht sein [135]. Hierbei kann es zu einem trabekulären Knochenmasseverlust von 20-30% kommen [26]. Dieser Verlust ist abhängig von der Dauer der Amenorrhoe [111]. Eine länger andauernde Phase ohne Regelblutung kann für die Frau daher ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Osteopenie und Osteoporose darstellen.

Frauen mit schwangerschaftsassoziierter Osteoporose haben genauso oft Allergien wie gesunde Frauen. Die Kontrollen hatten allerdings im Durchschnitt mehr Kontakt zu Haustieren, vor allem im Kleinkindalter und während der ersten Schwangerschaft. Eine Milchunverträglichkeit bis hin zu einer Laktoseintoleranz ist bei 12,7% der betroffenen Frauen im Gegensatz zu 4,2% der Kontrollpersonen nachzuweisen. Eine Milchunverträglichkeit führt zu einer unzureichenden Aufnahme von Milch und Milchprodukten. Der Kalziumhaushalt kann davon beeinträchtigt werden. In einer kürzlich veröffentlichten Studie konnte Matlik et al. zeigen, dass eine geringe Kalziumaufnahme aufgrund einer Milchunverträglichkeit zwischen dem 10. und 13. Lebensjahr zu signifikant niedrigeren Knochendichtewerten führt als bei Gleichaltrigen, die Milch und Milchprodukte in normalen Mengen zu sich nehmen [127]. Zu beachten ist, dass in der hier vorliegenden Untersuchung nicht genauer gefragt wurde, seit wann diese Unverträglichkeit besteht und ob es sich um eine medizinische Diagnose oder lediglich um das subjektive Empfinden der jeweiligen Person handelt. Man weiß daher nicht, inwieweit die mögliche Milchunverträglichkeit die tatsächliche Kalziumaufnahme der einzelnen Person beeinflusst.

Bei den Patientinnen war häufiger in Vollnarkose eine Operation durchgeführt worden. Inwiefern diese Tatsache als möglicher Risikofaktor zu bewerten ist,

bleibt unklar. Die häufiger durchgeführte primäre Sectio cesarea spielt hier anteilmäßig sicher eine Rolle.

Bezüglich der Familienanamnese fällt auf, dass bei den Patientinnen häufiger Fälle von Osteoporose in der Verwandtschaft auftraten als bei den zu vergleichenden Personen. Eine familiäre Komponente bezüglich der Krankheitsentstehung ist daher nahe liegend. Der Unterschied kann jedoch zum Teil auf der Tatsache beruhen, dass die Patientinnen sich eingehender mit der Krankheit beschäftigt haben und auch in ihrer Familie aufmerksam auf Hinweise geachtet haben, ob ähnliche Fälle aufgetreten sind oder bestehen.

Die Merkmale und möglichen Risikofaktoren, die hier präsentiert wurden, konnten durch die Befragung von über 100 Frauen, die an einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose erkrankt sind, ermittelt werden. Durch den Vergleich von 71 dieser erkrankten Frauen und 71 zugehörigen Kontrollpersonen konnten einige statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Kollektiven gefunden werden. Dies unterstützt die anfangs formulierte Annahme, dass es Unterschiede geben muss zwischen jungen Frauen, die an einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose erkranken, und Frauen, die ohne Probleme eine Schwangerschaft erleben. Die Untersuchung als Fall-Kontroll-Studie durchzuführen hat sich daher als zweckmäßiges Studienmanagement erwiesen. Es konnten Faktoren herausgearbeitet werden, die in der Pathogenese der schwangerschaftsassozierten Osteoporose mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Rolle spielen. Weitere Untersuchungen sollten nun folgen, um diese Faktoren genauer zu erörtern. Für den klinischen Alltag müssen daraus Strategien entwickelt werden, um das Vorliegen einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose rechtzeitig zu erkennen bzw. dieser Erkrankung schon präventiv zu begegnen. Die wichtigsten Merkmale, die in Tabelle 5.68 des Ergebnisteils (Signifikante Unterschiede zwischen Patientinnen und Kontrollen) anschaulich zusammengefasst werden, können zur Früherkennung von Risikopatientinnen verwendet werden. Es ließe sich aus dieser Tabelle und den einzelnen Punkten eine Art Frage- und Bewertungsbogen entwickeln, der in der klinischen Praxis z.B. bei der Schwangerenberatung zur Anwendung kommen kann. Es wäre in zukünftigen Untersuchungen und Befragungen zu diesem Thema sinnvoll, die in dieser Arbeit erkannten Merkmale genauer zu erörtern und auf bestimmte

Sachverhalte wie zum Beispiel den Ernährungsgewohnheiten näher einzugehen.

Darüber hinaus konnte deutlich gemacht werden, dass die schwangerschaftsassozierte Osteoporose eine nicht außer Acht zu lassende Krankheit ist, bei der es in der Vergangenheit häufig Probleme in der Diagnosestellung und Therapie gab. So ist es einerseits in manchen Fällen zu einem chronischen und schweren Verlauf dieser Erkrankung gekommen, andererseits kann man eine hohe Zahl Betroffener vermuten, die gar nicht erkannt wurden. Des Weiteren besteht der Bedarf, die Mechanismen der Regeneration eines Verlustes an Knochendichte während der Schwangerschaft und der Stillzeit genauer zu untersuchen. Wenn es zu einem physiologischen Knochenmasseverlust in der Schwangerschaft und/oder Stillzeit kommt, müssen Frauen bestimmte Reparaturmechanismen für den Wiederaufbau des Knochens haben. Frauen, die an einer Osteoporose in dieser Phase erkranken, haben wahrscheinlich eine Störung in diesem Reparaturapparat. Erkenntnisse über die Pathophysiologie der Entstehung und vor allem der möglichen Regeneration können zur Entwicklung innovativer Therapiemodalitäten beisteuern. Durch diese neuen Therapieansätze ließen sich Möglichkeiten eröffnen, den betroffenen Frauen trotz ihrer Erkrankung eine angemessene Lebensqualität zu erhalten.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Jede Frau unterliegt mit einer Wahrscheinlichkeit von 30% im Laufe ihres Lebens der Gefahr, an einer Osteoporose zu erkranken. Die Osteoporose als systemische Skeletterkrankung führt am häufigsten zu Frakturen des distalen Radius, der Wirbelsäule und des Schenkelhals. Hierbei handelt es sich jedoch in den meisten Fällen um die postmenopausale Osteoporose. Dass auch eine Osteoporose in Zusammenhang mit der Schwangerschaft und Stillzeit auftreten kann, ist ein Phänomen, das seit etwa 50 Jahren bekannt ist. In dieser Zeit wurden insgesamt ca. 80-100 Fälle einer so genannten schwangerschafts-assoziierten Osteoporose veröffentlicht. Eine genaue Prävalenz konnte bisher nicht erfasst werden. Im Rahmen dieser Erkrankung kommt es häufig gegen Ende der Schwangerschaft oder kurz nach der Entbindung zu Schmerzen, die in den meisten Fällen im Rücken lokalisiert sind und zu einer Bewegungseinschränkung führen können. In etwa 70% der bisher bekannten Fälle handelte es sich bei den Betroffenen um Erstgebärende zwischen 25 und 30 Jahren. Die Schwangere und junge Mutter kann durch diese Erkrankung in ihrer physischen und psychischen Verfassung stark beeinträchtigt werden. Neben den starken Schmerzen und der Bewegungsunfähigkeit kann es zu schwerwiegenden Problemen im sozialen Gefüge der Patientin kommen, beispielsweise in der Mutter-Kind-Beziehung, der Familienplanung und in der Arbeitswelt.

In wenigen der bisher beschriebenen Fälle einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose konnte eine Ursache gefunden werden, die unabhängig von einer Schwangerschaft für die Entstehung von osteoporosetypischen Veränderungen der Knochen verantwortlich sein kann, wie zum Beispiel eine medikamentöse Therapie mit Glukokortikoiden oder Heparinen. In vielen Fällen jedoch kann eine solche Ursache nicht definiert werden und es bleibt die Frage, ob eine Osteoporose in der Schwangerschaft durch die Schwangerschaft selbst verursacht wird, oder ob bereits eine verminderte Knochendichte vor der Schwangerschaft besteht, die die Entwicklung einer manifesten Osteoporose begünstigen kann. Wahrscheinlich handelt es sich um eine multifaktorielle Erkrankung, bei der aufgrund von mehreren Merkmalen und Risikofaktoren einer Frau eine Osteoporose während der Schwangerschaft entsteht.

Welches sind solche Merkmale und mögliche Risikofaktoren, die Frauen mit schwangerschaftsassoziierter Osteoporose im Vergleich zu gleichaltrigen gesunden Frauen tragen? Diese Fragestellung bildete den Hintergrund der vorliegenden Arbeit.

Um einen Überblick über die Krankheitshäufigkeit in der Bundesrepublik Deutschland zu erhalten und um mögliche Risikofaktoren für die Erkrankung herauszuarbeiten, wurde im Oktober 2004 das Deutsche Referenzzentrum für schwangerschaftsassozierte Osteoporose an der Philipps-Universität Marburg gegründet. In den folgenden Jahren meldeten sich erkrankte Frauen bei diesem Referenzzentrum, um in einem telefonischen Gespräch ihre Krankheitsgeschichte darzulegen. Sie waren außerdem bereit, Fragen zu beantworten, die anhand eines Fragebogens, der im Vorfeld erstellt worden waren, formuliert wurden. Die Ergebnisse aus diesen Befragungen werden in dieser Arbeit vorgestellt. Es konnten insgesamt 102 Patientinnen mit einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose befragt werden. Dies stellt das weltweit größte bisher erfasste Kollektiv von Frauen mit einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose in der Anamnese dar.

70,6% der Frauen erkrankten im Zusammenhang mit ihrer ersten Schwangerschaft an einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose. In mehr als der Hälfte der Fälle wurde die Diagnose per Osteodensitometrie erst postpartal gestellt. Zu diesem Zeitpunkt lag bei fast 60% eine Wirbelkörperfraktur vor. 44,3% der Betroffenen beklagten außerdem eine Körpergrößenminderung.

Zu 71 der Patientinnen wurden 71 vergleichbare Kontrollpersonen in die Studie eingeschlossen und ebenfalls befragt. Dadurch konnte nicht nur eine Sammlung und Aufzählung von Merkmalen der Frauen mit schwangerschaftsassoziierter Osteoporose erfolgen, sondern statistisch fundierte Aussagen getroffen werden, inwiefern sich die Gruppe der Patientinnen von der Gruppe gesunder Frauen unterscheidet. So zeigte sich, dass häufiger schlanke Frauen in der Gruppe der Patientinnen mit schwangerschaftsassoziierter Osteoporose zu finden waren. Auch in anderen Aspekten scheint das Gewicht, bzw. das subjektive Empfinden des Gewichts bei den betroffenen Frauen eine bedeutende Rolle zu spielen: die Patientinnen fühlten sich häufiger zu dünn als die Kontrollpersonen, jedoch nahmen sie im

Laufe ihrer Schwangerschaft durchschnittlich 12% weniger zu als diese. All das könnte auf ein gestörtes Bewusstsein des eigenen Körpers hindeuten und einen falschen Umgang mit Ernährung erklären.

Interessant ist des Weiteren, dass mehr Patientinnen als Kontrollpersonen an einer Milchunverträglichkeit litten und dass sie häufiger von Zahnproblemen in der Kindheit sowie einer Verschlimmerung derselben durch die Schwangerschaft betroffen waren. Außerdem zeigten sie eine geringere sportliche Aktivität in der Kindheit und Adoleszenz sowie vergleichsweise längere Phasen ohne eine Regelblutung.

Als weitere Merkmale fielen auf, dass die betroffenen Frauen häufiger braune Augen und seltener gemischtfarbige Augen haben, dass sie in ihrem Leben weniger Kontakt zu Haustieren unterhielten und dass sie häufiger eine Operation in Vollnarkose erlebt hatten. Inwieweit diese Punkte als Risikofaktoren zu bewerten sind, bleibt offen.

Die schwangerschaftsassozierte Osteoporose ist eine sehr komplexe, in ihrer Pathophysiologie noch nicht eindeutig definierte Erkrankung. Die Möglichkeiten der Prävention, der Diagnose und Therapie gestalten sich als vielschichtig und schwierig, da bisher keine Strategien im Umgang mit diesem Krankheitsbild entwickelt wurden. Die vorliegende Arbeit liefert Hinweise, dass die Erkrankung häufiger vorkommt als bisher angenommen und formuliert die Vermutung, dass eine hohe Zahl klinisch inapparenter Fälle bestehen könnte. Die hier erkannten Merkmale von betroffenen Frauen können teilweise als Risikofaktoren für die Entstehung einer Osteoporose, im Zusammenhang mit der Schwangerschaft und Stillzeit, gelten. Damit kann ein wichtiger Beitrag zur frühzeitigen Erkennung gefährdeter Frauen und ihrer Einteilung in Risikogruppen geleistet werden.

8 AUSBLICK

Bisher gibt es keine Richtlinien, an denen sich betroffene Personen oder ihre behandelnden Ärzte bei Verdacht oder bei Vorliegen einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose orientieren können. Es ist nicht möglich, die Erkenntnisse, die über die postmenopausale Osteoporose bisher gewonnen werden konnten, ohne Vorbehalte auf diese spezielle Form der Osteoporose zu übertragen. Zum einen gibt es wenige Erfahrungswerte über Verlauf und Therapiemöglichkeiten, zum anderen kann diese Erkrankung auch weittragende sozioökonomische Folgen haben. Schließlich ist jede betroffene Frau neben den körperlichen Auswirkungen zusätzlich mit wichtigen Entscheidungen bezüglich der Stillzeit und weiterer Schwangerschaften konfrontiert. Viele Frauen wünschen sich natürlich, ihr Kind bzw. ihre Kinder für eine gewisse Zeit stillen zu können, um schon in dieser Zeit eine emotionale Bindung zu ihrem Kind aufzubauen. Im Falle einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose wird vom Stillen jedoch abgeraten, da es während der Stillperiode zu einem physiologischen Abbau der mütterlichen Knochendichte kommt. Eine Frau kann mit der Entscheidung, ob und wie lange sie stillt, Einfluss auf ihren Knochenmetabolismus nehmen [88]. Ist es zu einer manifesten Osteoporose gekommen, so ist die Knochenstruktur derart geschwächt, dass das Stillen einen zusätzlichen Risikofaktor darstellt, das Krankheitsbild zu verschlimmern bzw. eine Genesung zu verzögern. Viele Frauen trauen sich trotz Beschwerderückgang nicht, noch einmal schwanger zu werden, weil ihnen niemand sicher sagen kann, inwiefern die Erkrankung durch eine weitere Schwangerschaft erneut auftreten oder sich verschlimmern kann. Die Mehrheit der Autoren ist der Meinung, dass ein erneutes Auftreten der Erkrankung während weiterer Schwangerschaften eher unwahrscheinlich ist, jedoch ohne genaue Gründe dafür angeben zu können [120, 188, 201]. In der Mehrzahl der publizierten Fälle ist es zu einem günstigen Verlauf der Erkrankung gekommen. Wenn allerdings die Mehrheit der Betroffenen darauf verzichtet, nochmals schwanger zu werden, fehlen hinsichtlich eines erneuten Auftretens der Erkrankung ausreichende Daten. Da die Befragungen der ersten Patientinnen im Rahmen des deutschen Referenzzentrums für schwangerschaftsassozierte Osteoporose nun schon mehr als zwei Jahre

zurückliegen, könnte ein Ansatzpunkt in einer erneuten Befragung der Betroffenen liegen, um den Verlauf der Erkrankung und mögliche aufgetretene weitere Schwangerschaften zu dokumentieren. Auch ließen sich dadurch die jeweiligen therapeutischen Maßnahmen und deren Verlauf nachvollziehen. Der Kontakt zu den betroffenen Frauen ließe sich zum Beispiel über die bestehende Selbsthilfegruppe erreichen, in die viele der befragten Patientinnen über die Jahre eingetreten sind.

Ob der Knochendichteverlust, der sich während des Stillens bei einer Frau manifestiert, Auswirkungen auf die Entwicklung einer Osteoporose im späteren Leben hat, wurde in mehreren Studien untersucht, konnte jedoch nicht eindeutig geklärt werden. Es zeigte sich, dass Stillen keinen negativen bzw. bedeutenden Effekt auf die Knochendichte im späteren Leben zu haben scheint [112, 132]. Auch bei Frauen mit langen Stillperioden in der Vergangenheit im Vergleich zu Frauen, die überhaupt nicht gestillt hatten, zeigten sich keine Unterschiede in der Knochendichte durch DXA in der Postmenopause [186]. Eine vergleichsweise hohe Anzahl an Schwangerschaften (≥ 4) kann nicht als Risikofaktor für eine spätere Osteoporose gewertet werden [52, 108]. In einer Studie von Matsushita et al. 2002 wurde die Beobachtung gemacht, dass die Knochendichte bei einer zweiten Schwangerschaft abhängig vom Alter der Frau, jedoch nicht von der Länge der Laktationsperiode war [128]. Bei Untersuchungen mit der QUS- Methode durch Hadji et al. 2002 konnte kein Abfall der Ultraschallparameter in der Postmenopause in Abhängigkeit von Laktationsperiode, Parität und weiterer reproduktiver Faktoren beobachtet werden [79]. Auch das Frakturrisiko wird durch die Laktationsperiode nicht erhöht [134]. Es scheint sogar das Risiko, eine Hüftgelenksfraktur zu erleiden, eher bei Nulliparen erhöht zu sein. Bei Frauen, die mindestens ein Kind geboren haben, ist das Frakturrisiko erniedrigt und sinkt pro weiteres Kind um 9% [93]. Wie sich diese Messwerte der Knochendichte bei Frauen verhalten, die während oder nach ihrer Schwangerschaft(en) an einer Osteoporose erkrankt sind, lässt sich heute nicht sicher sagen. Dieser Aspekt könnte durch Langzeitstudien überprüft werden.

Die Schwangerschaft und Stillzeit ist trotz der geschilderten starken Einflüsse auf den Knochen nicht allgemein als knochenschädlich zu bezeichnen. Junge Frauen sollen nicht das Gefühl haben, durch die Schwangerschaft sich selbst

und möglicherweise auch ihr Kind zu gefährden, und deshalb vielleicht ganz auf Nachwuchs verzichten. Ein Ziel dieser Arbeit ist es, darauf aufmerksam zu machen, dass es zu der teilweise schwerwiegenden Krankheit der schwangerschaftsassozierten Osteoporose kommen kann und dass Maßnahmen entwickelt werden müssen, ihre Entstehung zu verhindern. Präventive Maßnahmen könnten beispielsweise sein: Die Information junger Frauen über knochengesunde Ernährung und Lebensweise, die Publizierung bisheriger Erkenntnisse und Ergebnisse zur Schulung der ärztlichen Kompetenz und eine allgemeine Empfehlung der Supplementierung von Kalzium und Vitamin D während der Schwangerschaft und Stillzeit. Es ist außerdem möglich, ein Fragebogen oder Infoblatt zusammenzustellen, in dem die in dieser Arbeit erworbenen Informationen einfließen und der z.B. in der Schwangerenberatung zur Erkennung von Hochrisikopatientinnen angewendet werden kann.

Bezüglich der Möglichkeiten einer medikamentösen Therapie der schwangerschaftsassozierten Osteoporose lässt sich abschließend noch festhalten, dass bisher schon positive Erfahrungen mit Bisphosphonaten und Teriparatid gemacht wurden, wie es die Fallvorstellungen von Hellmeyer et al. sowie Ziller et al. 2007 verdeutlichen [90, 226]. Es handelt sich hierbei jedoch um ein „off-labe-use“, da bisher noch keine Substanz offiziell zur Therapie der schwangerschaftsassozierten Osteoporose zugelassen ist. Vor allem zur Anwendung der Bisphosphonate fehlen die nötigen Informationen zu den Langzeitschäden, die im Körper der jungen Frauen und deren ungeborener Kindern möglicherweise auftreten. Was die Therapie der schwangerschaftsassozierten Osteoporose angeht, ist der Bedarf weiterer Forschung sicherlich gegeben. Den oftmals verzweifelten jungen Frauen fehlen noch häufig die nötige Beratung und die Information über die therapeutischen Möglichkeiten mit deren Risiken. Es sollten daher wissenschaftlich fundierte Aussagen formuliert werden, die es den behandelnden Ärzten ermöglichen, als kompetente Ratgeber aufzutreten.

9 LITERATURVERZEICHNIS

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis. JAMA 285, 285-295. 2001. (GENERIC)
Ref Type: Generic
2. Abbas SK, Pickard DW, Illingworth D, Storer J, Purdie DW, Moniz C, Dixit M, Caple IW, Ebeling PR, Rodda CP, . Measurement of parathyroid hormone-related protein in extracts of fetal parathyroid glands and placental membranes. J.Endocrinol. 1990; 124 (2):319-325
3. Alegre-Lopez J, Cordero-Guevara J, onso-Valdivielso JL, Fernandez-Melon J. Factors associated with mortality and functional disability after hip fracture: an inception cohort study. Osteoporos.Int. 2005; 16 (7):729-736
4. Anai T, Tomiyasu T, Arima K, Miyakawa I. Pregnancy-associated osteoporosis with elevated levels of circulating parathyroid hormone-related protein: a report of two cases. J.Obstet.Gynaecol.Res. 1999; 25 (1):63-67
5. Andress DL, Ozuna J, Tirschwell D, Grande L, Johnson M, Jacobson AF, Spain W. Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. Arch.Neurol. 2002; 59 (5):781-786
6. Axt-Fliedner R, Schneider G, Seil R, Friedrich M, Mink D, Schmidt W. Transient bilateral osteoporosis of the hip in pregnancy. A case report and review of the literature. Gynecol.Obstet.Invest 2001; 51 (2):138-140
7. Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, Hansen HB, Mollgaard A, Ravn P, Qvist P, Kanis JA, Christiansen C. Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. Bone 2004; 34 (4):728-735
8. Bartl R. Osteoporose Prävention-Diagnostik-Therapie, Georg Thieme Verlag. 2001
9. Bartl R. [Osteoporosis]. Internist (Berl) 2002; 43 (12):1529-1543
10. Ben-David Y, Bornstein J, Sorokin Y, Morad E, Abramovici H. Transient osteoporosis of the hip during pregnancy. A case report. J.Reprod.Med. 1991; 36 (9):672-674
11. Benson BW, Shulman JD. Inclusion of tobacco exposure as a predictive factor for decreased bone mineral content. Nicotine.Tob.Res. 2005; 7 (5):719-724

12. Bertelloni S, Baroncelli GI, Pelletti A, Battini R, Saggese G. Parathyroid hormone-related protein in healthy pregnant women. *Calcif.Tissue Int.* 1994; 54 (3):195-197
13. Bezer M, Gokkus K, Kocaoglu B, Erol B, Guven O. [Transient osteoporosis of the hip in pregnancy: a report of three cases]. *Acta Orthop.Traumatol.Turc.* 2004; 38 (3):229-232
14. Bezerra FF, Mendonca LM, Lobato EC, O'Brien KO, Donangelo CM. Bone mass is recovered from lactation to postweaning in adolescent mothers with low calcium intakes. *Am.J.Clin.Nutr.* 2004; 80 (5):1322-1326
15. Bikas D, Ahner R, Husslein P. Physiologie des mütterlichen Organismus. In: Schneider H, Husslein P, Schneider K.T.M. (eds.), *Die Geburtshilfe*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag. 2004: 171-182
16. Black AJ, Topping J, Durham B, Farquharson RG, Fraser WD. A detailed assessment of alterations in bone turnover, calcium homeostasis, and bone density in normal pregnancy. *J.Bone Miner.Res.* 2000; 15 (3):557-563
17. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N.Engl.J Med.* 2007; 356 (18):1809-1822
18. Black DM, Palermo L, Sorensen T, Jorgensen JT, Lewis C, Tylavsky F, Wallace R, Harris E, Cummings SR. A normative reference database study for Pronosco X-posure System. *J.Clin.Densitom.* 2001; 4 (1):5-12
19. Blake GM, Fogelman I. Technical principles of dual energy x-ray absorptiometry. *Semin.Nucl.Med.* 1997; 27 (3):210-228
20. Bohnderf K, Imhof H. Metabolische, hormonelle und toxisch bedingte Osteopathien. In: Anonymous *Radiologische Diagnostik der Knochen und Gelenke*. Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag. 1998: 236-241
21. Bolotin HH, Sievanen H. Inaccuracies inherent in dual-energy X-ray absorptiometry in vivo bone mineral density can seriously mislead diagnostic/prognostic interpretations of patient-specific bone fragility. *J.Bone Miner.Res.* 2001; 16 (5):799-805
22. Bowden SJ, Emly JF, Hughes SV, Powell G, Ahmed A, Whittle MJ, Ratcliffe JG, Ratcliffe WA. Parathyroid hormone-related protein in human term placenta and membranes. *J.Endocrinol.* 1994; 142 (2):217-224

23. BRET J. [A new syndrome; pregnancy osteoporosis or post-pregnancy osteoporosis.]. *Presse Med.* 1955; 63 (75):1549
24. Breuil V, Brocq O, Euller-Ziegler L, Grimaud A. Insufficiency fracture of the sacrum revealing a pregnancy associated osteoporosis. First case report. *Ann.Rheum.Dis.* 1997; 56 (4):278-279
25. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos.Int.* 2007;
26. Cann CE, Martin MC, Genant HK, Jaffe RB. Decreased spinal mineral content in amenorrheic women. *JAMA* 1984; 251 (5):626-629
27. CHANDRA K, DHANDA PC, SINGH MM. Pregnancy-associated Osteoporosis (Case report). *J.Assoc.Physicians India* 1964; 12:737-738
28. Chapuy MC, Chapuy P, Thomas JL, Hazard MC, Meunier PJ. Biochemical effects of calcium and vitamin D supplementation in elderly, institutionalized, vitamin D-deficient patients. *Rev.Rhum.Engl.Ed* 1996; 63 (2):135-140
29. Clemetson IA, Popp A, Lippuner K, Ballmer F, Anderson SE. Postpartum osteoporosis associated with proximal tibial stress fracture. *Skeletal Radiol.* 2004; 33 (2):96-98
30. Colon-Emeric CS, Pieper CF, Artz MB. Can historical and functional risk factors be used to predict fractures in community-dwelling older adults? development and validation of a clinical tool. *Osteoporos.Int.* 2002; 13 (12):955-961
31. Compston J. Prevention of vertebral fractures by strontium ranelate in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos.Int.* 2005; 16 Suppl 1:S4-S6
32. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Shea B, Wells G, Adachi J, Waldegger L, Guyatt G. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VI. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr.Rev.* 2002; 23 (4):540-551
33. Cranney A, Waldegger L, Zytaruk N, Shea B, Weaver B, Papaioannou A, Robinson V, Wells G, Tugwell P, Adachi JD, Guyatt G. Risedronate for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2003; (4):CD004523
34. Cranney A, Welch V, Adachi JD, Guyatt G, Krolicki N, Griffith L, Shea B, Tugwell P, Wells G. Etidronate for treating and preventing postmenopausal osteoporosis. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2001; (4):CD003376
35. Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, Black D, Adachi J, Shea B, Tugwell P, Guyatt G. Meta-analyses of

therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr.Rev.* 2002; 23 (4):508-516

36. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280 (24):2077-2082
37. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, Norton L, Nickelsen T, Bjarnason NH, Morrow M, Lippman ME, Black D, Glusman JE, Costa A, Jordan VC. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999; 281 (23):2189-2197
38. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002; 359 (9319):1761-1767
39. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N.Engl.J.Med.* 1995; 332 (12):767-773
40. Dahlman T, Sjoberg HE, Bucht E. Calcium homeostasis in normal pregnancy and puerperium. A longitudinal study. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.* 1994; 73 (5):393-398
41. Dahlman TC. Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1993; 168 (4):1265-1270
42. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N.Engl.J.Med.* 1997; 337 (10):670-676
43. Delling G, Ritzel H, Werner M. [Histological characteristics and prevalence of secondary osteoporosis in systemic mastocytosis. A retrospective analysis of 158 cases]. *Pathologe* 2001; 22 (2):132-140
44. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C, Reginster JY, Pols HA, Recker RR, Harris ST, Wu W, Genant HK, Black DM, Eastell R. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2002; 87 (8):3609-3617
45. Delmas PD, Li Z, Cooper C. Relationship between changes in bone mineral density and fracture risk reduction with antiresorptive

- drugs: some issues with meta-analyses. *J.Bone Miner.Res.* 2004; 19 (2):330-337
46. Dempster DW, Cosman F, Kurland ES, Zhou H, Nieves J, Woelfert L, Shane E, Plavetic K, Muller R, Bilezikian J, Lindsay R. Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study. *J.Bone Miner.Res.* 2001; 16 (10):1846-1853
 47. Dervis E. Oral implications of osteoporosis. *Oral Surgery,Oral Medicine,Oral Pathology,Oral Radiology,and Edontology* 2005; 100:349-356
 48. Di GS, Danilowicz K, Rubin Z, Mautalen C. Osteoporosis with vertebral fractures associated with pregnancy and lactation. *Nutrition* 2000; 16 (11-12):1052-1055
 49. Diaz L, Sanchez I, Avila E, Halhali A, Vilchis F, Larrea F. Identification of a 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase gene transcription product in cultures of human syncytiotrophoblast cells. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2000; 85 (7):2543-2549
 50. Dunne F, Walters B, Marshall T, Heath DA. Pregnancy associated osteoporosis. *Clin.Endocrinol.(Oxf)* 1993; 39 (4):487-490
 51. Elliot JR, Hanger HC, Gilchrist NL, Frampton C, Turner JG, Sainsbury R, Gillespie WJ. A comparison of elderly patients with proximal femoral fractures and a normal elderly population: a case control study. *N.Z.Med.J.* 1992; 105 (944):420-422
 52. Ensom MH, Liu PY, Stephenson MD. Effect of pregnancy on bone mineral density in healthy women. *Obstet.Gynecol.Surv.* 2002; 57 (2):99-111
 53. Ensrud KE, Thompson DE, Cauley JA, Nevitt MC, Kado DM, Hochberg MC, Santora AC, Black DM. Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. Fracture Intervention Trial Research Group. *J.Am.Geriatr.Soc.* 2000; 48 (3):241-249
 54. Ettinger B. Tibolone for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Maturitas* 2007; 57 (1):35-38
 55. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Gluer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282 (7):637-645

56. Farquharson RG. Heparin, osteoporosis and pregnancy. *Br.J.Hosp.Med.* 1997; 58 (5):205-207
57. Funk JL, Shoback DM, Genant HK. Transient osteoporosis of the hip in pregnancy: natural history of changes in bone mineral density. *Clin.Endocrinol.(Oxf)* 1995; 43 (3):373-382
58. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL. *OBSTETRICS Normal und Problem Pregnancies*, Churchill Livingstone. 2002
59. Gallacher SJ, Fraser WD, Owens OJ, Dryburgh FJ, Logue FC, Jenkins A, Kennedy J, Boyle IT. Changes in calciotropic hormones and biochemical markers of bone turnover in normal human pregnancy. *Eur.J.Endocrinol.* 1994; 131 (4):369-374
60. Genant HK, Block JE, Steiger P, Gluer CC, Smith R. Quantitative computed tomography in assessment of osteoporosis. *Semin.Nucl.Med.* 1987; 17 (4):316-333
61. Gerdhem P, Obrant KJ. Effects of cigarette-smoking on bone mass as assessed by dual-energy X-ray absorptiometry and ultrasound. *Osteoporos.Int.* 2002; 13 (12):932-936
62. Glerean M, Plantalech L. [Osteoporosis in pregnancy and lactation]. *Medicina (B Aires)* 2000; 60 (6):973-981
63. Gluer CC. Quantitative ultrasound techniques for the assessment of osteoporosis: expert agreement on current status. The International Quantitative Ultrasound Consensus Group. *J.Bone Miner.Res.* 1997; 12 (8):1280-1288
64. Gluer CC, Barkmann R, Heller M. [Quantitative ultrasonic diagnosis for the assessment of osteoporosis]. *Z.Arztl.Fortbild.Qualitatssich.* 2000; 94 (6):461-468
65. Gluer CC, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, Roux C, Barkmann R, Timm W, Blenk T, Ambrecht G, Stewart A, Clowes J, Thomasius FE, Kolta S. Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: the OPUS Study. *J.Bone Miner.Res.* 2004; 19 (5):782-793
66. Gold DT, Shipp KM, Pieper CF, Duncan PW, Martinez S, Lyles KW. Group treatment improves trunk strength and psychological status in older women with vertebral fractures: results of a randomized, clinical trial. *J.Am.Geriatr.Soc.* 2004; 52 (9):1471-1478
67. Gold DT, Silverman SL. Osteoporosis self-management: Choices For Better Bone Health. *South.Med.J.* 2004; 97 (6):551-554
68. Gourlay ML, Brown SA. Clinical considerations in premenopausal osteoporosis. *Arch.Intern.Med.* 2004; 164 (6):603-614

69. Greendale GA, Barrett-Connor E, Ingles S, Haile R. Late physical and functional effects of osteoporotic fracture in women: the Rancho Bernardo Study. *J.Am.Geriatr.Soc.* 1995; 43 (9):955-961
70. Gruber HE, Gutteridge DH, Baylink DJ. Osteoporosis associated with pregnancy and lactation: bone biopsy and skeletal features in three patients. *Metab Bone Dis.Relat Res.* 1984; 5 (4):159-165
71. GSF=Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit in der Helmholtz-Gesellschaft. EPCARD=European Program Package for the Calculation of Aviation Route Doses. 2007. (GENERIC)
Ref Type: Internet Communication
72. Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N.Engl.J.Med.* 1995; 332 (9):556-561
73. Hadji P. Endogene und exogene Östrogene. *Gynäkologe* 2005; 12:1065-1073
74. Hadji P, Emons G, Schulz KD. Möglichkeiten und Grenzen der Osteoporoseprävention in der gynäkologischen Praxis. *Frauenarzt* 2001; 42:3-13
75. Hadji P. [Possibilities and limitations of quantitative ultrasonometry in clinical practise]. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 2003; 128 (17):951-953
76. Hadji P, Bock K, Emons G, Wüster C, Schulz KD. Früherkennung und Prävention der Osteoporose. *Gynäkologe* 2002; 35:518-526
77. Hadji P, Bock K, Wüster C, Emons G, Gottschalk M, Schulz KD. Osteodensitometrie: Quo vadis? *Reproduktionsmedizin* 2001; 17:261-270
78. Hadji P, Hars O, Bock K, Albert U, Beckmann MW, Emons G, Schulz K. Age changes of calcaneal ultrasonometry in healthy German women. *Calcif.Tissue Int.* 1999; 65 (2):117-120
79. Hadji P, Ziller V, Kalder M, Gottschalk M, Hellmeyer L, Hars O, Schmidt S, Schulz KD. Influence of pregnancy and breast-feeding on quantitative ultrasonometry of bone in postmenopausal women. *Climacteric.* 2002; 5 (3):277-285
80. Haguenauer D, Welch V, Shea B, Tugwell P, Adachi JD, Wells G. Fluoride for the treatment of postmenopausal osteoporotic fractures: a meta-analysis. *Osteoporos.Int.* 2000; 11 (9):727-738
81. Hall SE, Williams JA, Senior JA, Goldswain PR, Criddle RA. Hip fracture outcomes: quality of life and functional status in older adults living in the community. *Aust.N.Z.J.Med.* 2000; 30 (3):327-332

82. Hansson TH, Roos BO, Nachemson A. Development of osteopenia in the fourth lumbar vertebra during prolonged bed rest after operation for scoliosis. *Acta Orthop.Scand.* 1975; 46 (4):621-630
83. Haram K, Thordarson H, Hervig T. Calcium homeostasis in pregnancy and lactation. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.* 1993; 72 (7):509-513
84. Harsch IA, Hubner RH, Hahn EG, Hensen J. [Osteoporosis and multiple pregnancy--a case report with positive outcome]. *Med.Klin.(Munich)* 2001; 96 (7):402-407
85. Haussler B, Gothe H, Gol D, Glaeske G, Pientka L, Felsenberg D. Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany--the BoneEVA Study. *Osteoporos.Int.* 2007; 18 (1):77-84
86. Hellmeyer L, Anderer G, Ziller V, Wagner U, Schmidt S, Hadji P. Evaluierung der quantitativen Ultraschometrie des Knochens bei Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2006; 210 (5):179-183
87. Hellmeyer L, Hadji P, Minne HW, Ziller V, Wagner U, Schmidt S. Schwangerschaftsassozierte Osteoporose. *Frauenarzt* 2004; 45 (9):840-844
88. Hellmeyer L, Hadji P, Ziller V, Wagner U, Schmidt S. Knochenstoffwechsel in der Stillzeit. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2004; 64:1279-1284
89. Hellmeyer L, Hadji P, Ziller V, Wagner U, Schmidt S. Osteoporose in der Schwangerschaft. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2004; 64:38-45
90. Hellmeyer L, Kuhnert M, Ziller V, Schmidt S, Hadji P. The use of i. v. bisphosphonate in pregnancy-associated osteoporosis--case study. *Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes* 2007; 115 (2):139-142
91. Hellmeyer L, Ziller V, Anderer G, Ossendorf A, Schmidt S, Hadji P. Biochemical markers of bone turnover during pregnancy: a longitudinal study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114 (9):506-510
92. Henderson PH, III, Sowers M, Kutzko KE, Jannausch ML. Bone mineral density in grand multiparous women with extended lactation. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 2000; 182 (6):1371-1377
93. Hillier TA, Rizzo JH, Pedula KL, Stone KL, Cauley JA, Bauer DC, Cummings SR. Nulliparity and fracture risk in older women: the study of osteoporotic fractures. *J.Bone Miner.Res.* 2003; 18 (5):893-899
94. Holmberg-Marttila D, Leino A, Sievanen H. Bone turnover markers during lactation, postpartum amenorrhea and resumption of menses. *Osteoporos.Int.* 2003; 14 (2):103-109

95. Howarth AT, Morgan DB, Payne RB. Urinary excretion of calcium in late pregnancy and its relation to creatinine clearance. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1977; 129 (5):499-502
96. Jamal SA, Browner WS, Bauer DC, Cummings SR. Warfarin use and risk for osteoporosis in elderly women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann.Intern.Med.* 1998; 128 (10):829-832
97. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, Taylor P, Inskip HM, Godfrey KM, Cooper C. Maternal and seasonal predictors of change in calcaneal quantitative ultrasound during pregnancy. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2005; 90 (9):5182-5187
98. Jensen JE, Mortensen G. [Pregnancy associated osteoporosis]. *Ugeskr.Laeger* 2000; 162 (27):3865-3866
99. Joakimsen RM, Fonnebo V, Magnus JH, Tollan A, Sogaard AJ. The Tromso Study: body height, body mass index and fractures. *Osteoporos.Int.* 1998; 8 (5):436-442
100. Johnell O, Gullberg B, Kanis JA, Allander E, Elffors L, Dequeker J, Dilsen G, Gennari C, Lopes VA, Lyritis G, . Risk factors for hip fracture in European women: the MEDOS Study. Mediterranean Osteoporosis Study. *J.Bone Miner.Res.* 1995; 10 (11):1802-1815
101. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Petterson C, De Laet C, Jonsson B. Fracture risk following an osteoporotic fracture. *Osteoporos.Int.* 2004; 15 (3):175-179
102. Jung D, Reinhardt W, Jagla J. [Bilateral spontaneous femoral neck fracture in severe pregnancy osteoporosis]. *Chirurg* 1978; 49 (8):523-524
103. Kalkwarf HJ, Specker BL. Bone mineral loss during lactation and recovery after weaning. *Obstet.Gynecol.* 1995; 86 (1):26-32
104. Kalkwarf HJ, Specker BL. Bone mineral changes during pregnancy and lactation. *Endocrine.* 2002; 17 (1):49-53
105. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Oden A, Zethraeus N, Pfleger B, Khaltsev N. Assessment of fracture risk. *Osteoporos.Int.* 2005; 16 (6):581-589
106. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de LC, Melton III LJ, Tenenhouse A, Reeve J, Silman AJ, Pols HA, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J.Bone Miner.Res.* 2004; 19 (6):893-899
107. Kann PH, Dimai HP, Leidig-Bruckner G, Scharla S, Siggelkow H. Diagnostik,Therapie und Prävention der sekundären Osteoporose, Bremen: UNI-MED Verlag. 2006

108. Karlsson C, Obrant KJ, Karlsson M. Pregnancy and lactation confer reversible bone loss in humans. *Osteoporos.Int.* 2001; 12 (10):828-834
109. Kaur M, Pearson D, Godber I, Lawson N, Baker P, Hosking D. Longitudinal changes in bone mineral density during normal pregnancy. *Bone* 2003; 32 (4):449-454
110. Khovidhunkit W, Epstein S. Osteoporosis in pregnancy. *Osteoporos.Int.* 1996; 6 (5):345-354
111. Klibanski A, Greenspan SL. Increase in bone mass after treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N.Engl.J.Med.* 1986; 315 (9):542-546
112. Kojima N, Douchi T, Kosha S, Nagata Y. Cross-sectional study of the effects of parturition and lactation on bone mineral density later in life. *Maturitas* 2002; 41 (3):203-209
113. Kolthoff N, Eiken P, Kristensen B, Nielsen SP. Bone mineral changes during pregnancy and lactation: a longitudinal cohort study. *Clin.Sci.(Lond)* 1998; 94 (4):405-412
114. Kovacs CS. Calcium and bone metabolism in pregnancy and lactation. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2001; 86 (6):2344-2348
115. Krieg MA, Cornuz J, Ruffieux C, Van MG, Buche D, Dambacher MA, Hans D, Hartl F, Hauselmann HJ, Kraenzlin M, Lippuner K, Neff M, Pancaldi P, Rizzoli R, Tanzi F, Theiler R, Tyndall A, Wimpfheimer C, Burckhardt P. Prediction of hip fracture risk by quantitative ultrasound in more than 7000 Swiss women > or =70 years of age: comparison of three technologically different bone ultrasound devices in the SEMOF study. *J.Bone Miner.Res.* 2006; 21 (9):1457-1463
116. Laskey MA, Prentice A. Bone mineral changes during and after lactation. *Obstet.Gynecol.* 1999; 94 (4):608-615
117. Laskey MA, Prentice A, Hanratty LA, Jarjou LM, Dibba B, Beavan SR, Cole TJ. Bone changes after 3 mo of lactation: influence of calcium intake, breast-milk output, and vitamin D-receptor genotype. *Am.J.Clin.Nutr.* 1998; 67 (4):685-692
118. Law F, Ferrari S, Rizzoli R, Bonjour JP. Parathyroid hormone-related protein and calcium phosphate metabolism. *Pediatr.Nephrol.* 1993; 7 (6):827-833
119. Levav AL, Chan L, Wapner RJ. Long-term magnesium sulfate tocolysis and maternal osteoporosis in a triplet pregnancy: a case report. *Am.J.Perinatol.* 1998; 15 (1):43-46

120. Liel Y, Atar D, Ohana N. Pregnancy-associated osteoporosis: preliminary densitometric evidence of extremely rapid recovery of bone mineral density. *South.Med.J.* 1998; 91 (1):33-35
121. Lindsay R, Scheele WH, Neer R, Pohl G, Adami S, Mautalen C, Reginster JY, Stepan JJ, Myers SL, Mitlak BH. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch.Intern.Med.* 2004; 164 (18):2024-2030
122. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, Licata A, Benhamou L, Geusens P, Flowers K, Stracke H, Seeman E. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001; 285 (3):320-323
123. Lock CA, Lecouturier J, Mason JM, Dickinson HO. Lifestyle interventions to prevent osteoporotic fractures: a systematic review. *Osteoporos.Int.* 2006; 17 (1):20-28
124. Lopez JM, Gonzalez G, Reyes V, Campino C, Diaz S. Bone turnover and density in healthy women during breastfeeding and after weaning. *Osteoporos.Int.* 1996; 6 (2):153-159
125. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, Hyldstrup L, Recknor C, Nordsletten L, Moore KA, Lavecchia C, Zhang J, Mesenbrink P, Hodgson PK, Abrams K, Orloff JJ, Horowitz Z, Eriksen EF, Boonen S. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N.Engl.J Med.* 2007; 357 (18):1799-1809
126. Lyritis GP, Paspatis I, Karachalios T, Ioakimidis D, Skarantavos G, Lyritis PG. Pain relief from nasal salmon calcitonin in osteoporotic vertebral crush fractures. A double blind, placebo-controlled clinical study. *Acta Orthop.Scand.Suppl* 1997; 275:112-114
127. Matlik L, Savaiano D, McCabe G, VanLoan M, Blue CL, Boushey CJ. Perceived milk intolerance is related to bone mineral content in 10- to 13-year-old female adolescents. *Pediatrics* 2007; 120 (3):e669-e677
128. Matsushita H, Kurabayashi T, Tomita M, Honda A, Takakuwa K, Tanaka K. The effect of multiple pregnancies on lumbar bone mineral density in Japanese women. *Calcif.Tissue Int.* 2002; 71 (1):10-13
129. Mazess RB, Whedon GD. Immobilization and bone. *Calcif.Tissue Int.* 1983; 35 (3):265-267
130. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N.Engl.J.Med.* 2001; 344 (5):333-340

131. Melhus H, Michaelsson K, Holmberg L, Wolk A, Ljunghall S. Smoking, antioxidant vitamins, and the risk of hip fracture. *J.Bone Miner.Res.* 1999; 14 (1):129-135
132. Melton LJ, III, Bryant SC, Wahner HW, O'Fallon WM, Malkasian GD, Judd HL, Riggs BL. Influence of breastfeeding and other reproductive factors on bone mass later in life. *Osteoporos.Int.* 1993; 3 (2):76-83
133. Meunier PJ. [Strontium ranelate: new therapeutic agent for postmenopausal osteoporosis]. *Med.Sci.(Paris)* 2004; 20 (6-7):631-633
134. Michaelsson K, Baron JA, Farahmand BY, Ljunghall S. Influence of parity and lactation on hip fracture risk. *Am.J.Epidemiol.* 2001; 153 (12):1166-1172
135. Miller KK, Klibanski A. Clinical review 106: Amenorrheic bone loss. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 1999; 84 (6):1775-1783
136. Miller PD. Controversies in bone mineral density diagnostic classifications. *Calcif.Tissue Int.* 2000; 66 (5):317-319
137. Minaire P. Immobilization osteoporosis: a review. *Clin.Rheumatol.* 1989; 8 Suppl 2:95-103
138. Misra R, Anderson DC. Providing the fetus with calcium. *BMJ* 1990; 300 (6734):1220-1221
139. More C, Bettembuk P, Bhattoa HP, Balogh A. The effects of pregnancy and lactation on bone mineral density. *Osteoporos.Int.* 2001; 12 (9):732-737
140. Moya F, Peris P, Guanabens N, Monegal A, Mitja J, Centellas M, Munoz-Gomez J. [Osteoporosis associated with pregnancy. Description of 3 cases]. *Med.Clin.(Barc.)* 1993; 100 (19):743-745
141. Naylor KE, Iqbal P, Fledelius C, Fraser RB, Eastell R. The effect of pregnancy on bone density and bone turnover. *J.Bone Miner.Res.* 2000; 15 (1):129-137
142. Naylor KE, Rogers A, Fraser RB, Hall V, Eastell R, Blumsohn A. Serum osteoprotegerin as a determinant of bone metabolism in a longitudinal study of human pregnancy and lactation. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2003; 88 (11):5361-5365
143. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N.Engl.J.Med.* 2001; 344 (19):1434-1441

144. Nevitt MC, Cummings SR, Stone KL, Palermo L, Black DM, Bauer DC, Genant HK, Hochberg MC, Ensrud KE, Hillier TA, Cauley JA. Risk factors for a first-incident radiographic vertebral fracture in women > or = 65 years of age: the study of osteoporotic fractures. *J.Bone Miner.Res.* 2005; 20 (1):131-140
145. Nevitt MC, Ettinger B, Black DM, Stone K, Jamal SA, Ensrud K, Segal M, Genant HK, Cummings SR. The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. *Ann.Intern.Med.* 1998; 128 (10):793-800
146. Nordin BE, ROPER A. Post-pregnancy osteoporosis; a syndrome? *Lancet* 1955; 268 (6861):431-434
147. O'sullivan SM, Grey AB, Singh R, Reid IR. Bisphosphonates in pregnancy and lactation-associated osteoporosis. *Osteoporos.Int.* 2006;
148. Okah FA, Tsang RC, Sierra R, Brady KK, Specker BL. Bone turnover and mineral metabolism in the last trimester of pregnancy: effect of multiple gestation. *Obstet.Gynecol.* 1996; 88 (2):168-173
149. Oleksik A, Lips P, Dawson A, Minshall ME, Shen W, Cooper C, Kanis J. Health-related quality of life in postmenopausal women with low BMD with or without prevalent vertebral fractures. *J.Bone Miner.Res.* 2000; 15 (7):1384-1392
150. Oncken C, Prestwood K, Kleppinger A, Wang Y, Cooney J, Raisz L. Impact of smoking cessation on bone mineral density in postmenopausal women. *J.Womens Health (Larchmt.)* 2006; 15 (10):1141-1150
151. Ondrak KS, Morgan DW. Physical activity, calcium intake and bone health in children and adolescents. *Sports Med.* 2007; 37 (7):587-600
152. Osnes EK, Lofthus CM, Meyer HE, Falch JA, Nordsletten L, Cappelen I, Kristiansen IS. Consequences of hip fracture on activities of daily life and residential needs. *Osteoporos.Int.* 2004; 15 (7):567-574
153. Patlas N, Golomb G, Yaffe P, Pinto T, Breuer E, Ornoy A. Transplacental effects of bisphosphonates on fetal skeletal ossification and mineralization in rats. *Teratology* 1999; 60 (2):68-73
154. Paton LM, Alexander JL, Nowson CA, Margerison C, Frame MG, Kaymakci B, Wark JD. Pregnancy and lactation have no long-term deleterious effect on measures of bone mineral in healthy women: a twin study. *Am.J.Clin.Nutr.* 2003; 77 (3):707-714
155. Paul TL, Kerrigan J, Kelly AM, Braverman LE, Baran DT. Long-term L-thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women. *JAMA* 1988; 259 (21):3137-3141

156. Pearson D, Kaur M, San P, Lawson N, Baker P, Hosking D. Recovery of pregnancy mediated bone loss during lactation. *Bone* 2004; 34 (3):570-578
157. Peris P, Guanabens N, Monegal A, Pons F, Martinez de Osaba MJ, Ros I, Munoz-Gomez J. Pregnancy associated osteoporosis: the familial effect. *Clin.Exp.Rheumatol.* 2002; 20 (5):697-700
158. Pfeifer M, Sinaki M, Geusens P, Boonen S, Preisinger E, Minne HW. Musculoskeletal rehabilitation in osteoporosis: a review. *J.Bone Miner.Res.* 2004; 19 (8):1208-1214
159. Pfeilschifter J, Pientka L, Scheidt-Nave C. [Osteoporosis in Germany, 2003 -- a stock taking]. *MMW.Fortschr.Med.* 2003; 145 (9):42-43
160. Phillips AJ, Ostlere SJ, Smith R. Pregnancy-associated osteoporosis: does the skeleton recover? *Osteoporos.Int.* 2000; 11 (5):449-454
161. Pilon D, Castilloux AM, Dorais M, LeLorier J. Oral anticoagulants and the risk of osteoporotic fractures among elderly. *Pharmacoepidemiol.Drug Saf* 2004; 13 (5):289-294
162. Pluskiewicz W, Drozdowska B, Stolecki M. Quantitative ultrasound at the hand phalanges in pregnancy: a longitudinal study. *Ultrasound Med.Biol.* 2004; 30 (10):1373-1378
163. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J.Am.Geriatr.Soc.* 1991; 39 (2):142-148
164. Polatti F, Capuzzo E, Viazzo F, Colleoni R, Klersy C. Bone mineral changes during and after lactation. *Obstet.Gynecol.* 1999; 94 (1):52-56
165. Popivanov P, Boianov M. [Osteoporosis in pregnancy and lactation]. *Akush.Ginekol.(Sofia)* 2002; 41 (6):40-43
166. Prentice A, Jarjou LM, Cole TJ, Stirling DM, Dibba B, Fairweather-Tait S. Calcium requirements of lactating Gambian mothers: effects of a calcium supplement on breast-milk calcium concentration, maternal bone mineral content, and urinary calcium excretion. *Am.J.Clin.Nutr.* 1995; 62 (1):58-67
167. Recker RR, Hinders S, Davies KM, Heaney RP, Stegman MR, Lappe JM, Kimmel DB. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *J.Bone Miner.Res.* 1996; 11 (12):1961-1966
168. Reeve J, Meunier PJ, Parsons JA, Bernat M, Bijvoet OL, Courpron P, Edouard C, Klenerman L, Neer RM, Renier JC, Slovik D, Vismans FJ, Potts JT, Jr. Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis: a multicentre trial. *Br.Med.J.* 1980; 280 (6228):1340-1344

169. Reginster JY, Meurmans L, Zegels B, Rovati LC, Minne HW, Giacobelli G, Taquet AN, Setnikar I, Collette J, Gosset C. The effect of sodium monofluorophosphate plus calcium on vertebral fracture rate in postmenopausal women with moderate osteoporosis. A randomized, controlled trial. *Ann.Intern.Med.* 1998; 129 (1):1-8
170. Reid IR. The skeleton in pregnancy and lactation. *Intern.Med.J.* 2002; 32 (9-10):433-434
171. Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, Budayr AA. Post-pregnancy osteoporosis associated with hypercalcaemia. *Clin.Endocrinol.(Oxf)* 1992; 37 (3):298-303
172. Ritchie LD, Fung EB, Halloran BP, Turnlund JR, Van L, Cann CE, King JC. A longitudinal study of calcium homeostasis during human pregnancy and lactation and after resumption of menses. *Am.J.Clin.Nutr.* 1998; 67 (4):693-701
173. Robbins JA, Schott AM, Garnero P, Delmas PD, Hans D, Meunier PJ. Risk factors for hip fracture in women with high BMD: EPIDOS study. *Osteoporos.Int.* 2005; 16 (2):149-154
174. Rubin LA, Hawker GA, Peltekova VD, Fielding LJ, Ridout R, Cole DE. Determinants of peak bone mass: clinical and genetic analyses in a young female Canadian cohort. *J.Bone Miner.Res.* 1999; 14 (4):633-643
175. S3-Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr. www.dv-osteologie.org 2006; 1-371
176. Samdani A, Lachmann E, Nagler W. Transient osteoporosis of the hip during pregnancy: a case report. *Am.J.Phys.Med.Rehabil.* 1998; 77 (2):153-156
177. Saraux A, Bourgeois F, Ehrhart A, Baron D, Le GP. [Osteoporosis during pregnancy. 4 cases]. *Rev.Rhum.Ed Fr.* 1993; 60 (9):596-600
178. Sarli M, Hakim C, Rey P, Zanchetta J. [Osteoporosis during pregnancy and lactation. Report of eight cases]. *Medicina (B Aires)* 2005; 65 (6):489-494
179. Schmid L, Pfirrmann C, Hess T, Schlumpf U. Bilateral fracture of the sacrum associated with pregnancy: a case report. *Osteoporos.Int.* 1999; 10 (1):91-93
180. Seki K, Makimura N, Mitsui C, Hirata J, Nagata I. Calcium-regulating hormones and osteocalcin levels during pregnancy: a longitudinal study. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1991; 164 (5 Pt 1):1248-1252

181. Seki K, Wada S, Nagata N, Nagata I. Parathyroid hormone-related protein during pregnancy and the perinatal period. *Gynecol.Obstet.Invest* 1994; 37 (2):83-86
182. Shefras J, Farquharson RG. Bone density studies in pregnant women receiving heparin. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* 1996; 65 (2):171-174
183. Silverman SL. Calcitonin. *Endocrinol.Metab Clin.North Am.* 2003; 32 (1):273-284
184. Silverman SL, Azria M. The analgesic role of calcitonin following osteoporotic fracture. *Osteoporos.Int.* 2002; 13 (11):858-867
185. Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporos.Int.* 2007; 18 (1):25-34
186. Sinigaglia L, Varenna M, Binelli L, Gallazzi M, Calori G, Ranza R. Effect of lactation on postmenopausal bone mineral density of the lumbar spine. *J.Reprod.Med.* 1996; 41 (6):439-443
187. Smith R, Athanasou NA, Ostlere SJ, Vipond SE. Pregnancy-associated osteoporosis. *QJM.* 1995; 88 (12):865-878
188. Smith R, Phillips AJ. Osteoporosis during pregnancy and its management. *Scand.J.Rheumatol.Suppl* 1998; 107:66-67
189. Smith R, Stevenson JC, Winearls CG, Woods CG, Wordsworth BP. Osteoporosis of pregnancy. *Lancet* 1985; 1 (8439):1178-1180
190. Sowers M. Pregnancy and lactation as risk factors for subsequent bone loss and osteoporosis. *J.Bone Miner.Res.* 1996; 11 (8):1052-1060
191. Sowers M, Crutchfield M, Jannausch M, Updike S, Corton G. A prospective evaluation of bone mineral change in pregnancy. *Obstet.Gynecol.* 1991; 77 (6):841-845
192. Sowers MF, Scholl T, Harris L, Jannausch M. Bone loss in adolescent and adult pregnant women. *Obstet.Gynecol.* 2000; 96 (2):189-193
193. Stamp L, McLean L, Stewart N, Birdsall M. Bilateral transient osteoporosis of the knee in pregnancy. *Ann.Rheum.Dis.* 2001; 60 (7):721-722
194. Stevenson JC, Hillyard CJ, MacIntyre I, Cooper H, Whitehead MI. A physiological role for calcitonin: protection of the maternal skeleton. *Lancet* 1979; 2 (8146):769-770

195. Stewart A, Kumar V, Reid DM. Long-term fracture prediction by DXA and QUS: a 10-year prospective study. *J.Bone Miner.Res.* 2006; 21 (3):413-418
196. Stupphann D, Pietschmann P. Sekundäre Osteoporose-Abgrenzung zur primären Osteoporose. *J Miner Stoffwechs* 2008; 15 (1):2-5
197. Sweeney AT, Blake M, Holick MF. Transient osteoporosis of hip in pregnancy. *J.Clin.Densitom.* 2000; 3 (3):291-297
198. Takahashi M, Kushida K, Hoshino H, Ohishi T, Inoue T. Biochemical markers of bone turnover do not decline after menopause in healthy women. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 1999; 106 (5):427-431
199. To WW, Wong MW, Leung TW. Relationship between bone mineral density changes in pregnancy and maternal and pregnancy characteristics: a longitudinal study. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.* 2003; 82 (9):820-827
200. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, Menkes CJ, Wasnich RD, Bone HG, Santora AC, Wu M, Desai R, Ross PD. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2000; 85 (9):3109-3115
201. Topping J, Black AJ, Farquharson RG, Fraser WD. Osteoporosis in pregnancy: more than postural backache. *Prof.Care Mother.Child* 1998; 8 (6):147-150
202. Tran HA, Petrovsky N. Pregnancy-associated osteoporosis with hypercalcaemia. *Intern.Med.J.* 2002; 32 (9-10):481-485
203. Tranquilli AL, Giannubilo SR, Corradetti A. Ultrasound measurement of pregnancy-induced changes in maternal bone mass: a longitudinal, cross-sectional and biochemical study. *Gynecol.Endocrinol.* 2004; 18 (5):258-262
204. Uematsu N, Nakayama Y, Shirai Y, Tamai K, Hashiguchi H, Banzai Y. Transient osteoporosis of the hip during pregnancy. *J.Nippon Med.Sch* 2000; 67 (6):459-463
205. Uemura H, Yasui T, Kiyokawa M, Kuwahara A, Ikawa H, Matsuzaki T, Maegawa M, Furumoto H, Irahara M. Serum osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor during pregnancy and lactation and the relationship with calcium-regulating hormones and bone turnover markers. *J.Endocrinol.* 2002; 174 (2):353-359
206. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J.Bone Miner.Res.* 2000; 15 (6):993-1000

207. Vandecandelaere M, Cortet B, Flipo RM, Duquesnoy B, Delcambre B. [Osteoporosis in pregnancy: apropos of 2 cases]. *Rev.Med.Interne* 1997; 18 (7):571-574
208. Verhoeven AC, Boers M. Limited bone loss due to corticosteroids; a systematic review of prospective studies in rheumatoid arthritis and other diseases. *J.Rheumatol.* 1997; 24 (8):1495-1503
209. Walenga JM, Bick RL. Heparin-induced thrombocytopenia, paradoxical thromboembolism, and other side effects of heparin therapy. *Med.Clin.North Am.* 1998; 82 (3):635-658
210. Wallace BA, Cumming RG. Systematic review of randomized trials of the effect of exercise on bone mass in pre- and postmenopausal women. *Calcif.Tissue Int.* 2000; 67 (1):10-18
211. Wehrli FW, Saha PK, Gomberg BR, Song HK, Snyder PJ, Benito M, Wright A, Weening R. Role of magnetic resonance for assessing structure and function of trabecular bone. *Top.Magn Reson.Imaging* 2002; 13 (5):335-355
212. Weisman Y, Harell A, Edelstein S, David M, Spirer Z, Golander A. 1 alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 and 24,25-dihydroxyvitamin D3 in vitro synthesis by human decidua and placenta. *Nature* 1979; 281 (5729):317-319
213. Weisman Y, Vargas A, Duckett G, Reiter E, Root AW. Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D in the nephrectomized pregnant rat. *Endocrinology* 1978; 103 (6):1992-1996
214. Whitehead M, Lane G, Young O, Campbell S, Abeyasekera G, Hillyard CJ, MacIntyre I, Phang KG, Stevenson JC. Interrelations of calcium-regulating hormones during normal pregnancy. *Br.Med.J.(Clin.Res.Ed)* 1981; 283 (6283):10-12
215. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical Report Series 1994; 843
216. Writing group for the EPOS. Incidence of vertebral fracture in europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J.Bone Miner.Res.* 2002; 17 (4):716-724
217. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288:321-333
218. Yamaga A, Taga M, Minaguchi H, Sato K. Changes in bone mass as determined by ultrasound and biochemical markers of bone turnover during pregnancy and puerperium: a longitudinal study. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 1996; 81 (2):752-756

219. Yamamoto N, Takahashi HE, Tanizawa T, Kawashima T, Endo N. Bone mineral density and bone histomorphometric assessments of postpregnancy osteoporosis: a report of five patients. *Calcif.Tissue Int.* 1994; 54 (1):20-25
220. Yonehara Y, Iwamoto I, Kosha S, Rai Y, Sagara Y, Douchi T. Aromatase inhibitor-induced bone mineral loss and its prevention by bisphosphonate administration in postmenopausal breast cancer patients. *J.Obstet.Gynaecol.Res.* 2007; 33 (5):696-699
221. Yoon BK, Lee JW, Choi DS, Roh CR, Lee JH. Changes in biochemical bone markers during pregnancy and puerperium. *J.Korean Med.Sci.* 2000; 15 (2):189-193
222. Ziegler R. Kalziumstoffwechsel. In: Schmidt, Lang, Thews (eds.), *Physiologie des Menschen*. Springer Verlag. 2007
223. Ziegler R. [Bones and their diseases. I. Bone remodeling]. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 1995; 120 (15):531-532
224. Ziegler R.
Nebenschilddrüsen/Calciumhomöostase/Knochenstoffwechsel. In: Meng W, Ziegler R (eds.), *Endokrinologie Grundlagen-Klinik-Praxis*. Jena: Gustav Fischer Verlag. 1997: 226-267
225. Ziegler R. Calcium- und Knochenstoffwechsel. In: Siegenthaler W (ed.), *Klinische Pathophysiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 2001: 293-327
226. Ziller, V., Hellmeyer, L., and Hadji P. Therapie der schwangerschaftsassozierten Osteoporose mit Teriparatid. 2007. Postervorstellung bei Osteologie-Kongreß 2007. (GENERIC)
Ref Type: Report

10 ANHANG

10.1 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 5.1: Interview- und Beratungszeiten (Alle)	60
Tabelle 5.2: Alter, Gewicht, Größe und BMI (Alle)	60
Tabelle 5.3: Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI	60
Tabelle 5.4: Lokalisation der Schmerzen (Alle)	61
Tabelle 5.5: Immobilität aufgrund der Schmerzen (Alle)	61
Tabelle 5.6: Häufigkeit der Frakturart (Alle)	61
Tabelle 5.7: Zeitpunkt der Diagnosestellung (Alle)	62
Tabelle 5.8: Zeitpunkt der Diagnosestellung nach Frakturart (Alle)	62
Tabelle 5.9: Feststellung der Diagnose nach welcher Schwangerschaft (Alle)	62
Tabelle 5.10: Zeitpunkt der Diagnosestellung nach Geburt in Monaten (Alle)	63
Tabelle 5.11: Diagnostikverfahren zur Verifizierung des Krankheitsbilds (Alle)	63
Tabelle 5.12: Häufigkeit der Summe verwendeter Diagnostikverfahren (Alle)	63
Tabelle 5.13: Anzahl Geburten (Alle)	64
Tabelle 5.14: Mittlere Geburtenzahl (Alle)	64
Tabelle 5.15: Alter bei erstem Kind (Alle)	64
Tabelle 5.16: Alter, Gewicht, Größe und BMI bei Fällen und Kontrollen	65
Tabelle 5.17: Einteilung Fälle und Kontrollen nach BMI	65
Tabelle 5.18: Anzahl Geburten	66
Tabelle 5.19: Mittlere Geburtenzahl	66
Tabelle 5.20: Alter beim ersten Kind	67
Tabelle 5.21: Geburtsmodus 1. Kind	67
Tabelle 5.22: Geburtsmodus 2. Kind	67
Tabelle 5.23: Stillmonate insgesamt	68
Tabelle 5.24: Wohnumfeld in der Kindheit	69
Tabelle 5.25: Wohnumfeld zum Zeitpunkt der Erkrankung	69
Tabelle 5.26: Verteilung Wohnort nach 1.Ziffer der PLZ	70
Tabelle 5.27: Durchschnittliche Wohnortwechsel	71
Tabelle 5.28: Nach Deutschland eingewandert	71
Tabelle 5.29: In welchem Alter eingewandert	71
Tabelle 5.30: Schulausbildung	72

Tabelle 5.31: Schulausbildung der Mutter	72
Tabelle 5.32: Schulausbildung des Vaters	73
Tabelle 5.33: Tätigkeit bis zur ersten Entbindung	73
Tabelle 5.34: Tätigkeitsbereich	73
Tabelle 5.35: Verteilung der Hauttypen (Alle, Fälle und Kontrollen)	75
Tabelle 5.36: Haarfarbe	75
Tabelle 5.37: Augenfarbe	75
Tabelle 5.38: Körpergrößenminderung (Alle, Fälle und Kontrollen)	76
Tabelle 5.39: Wie das Körpergewicht empfunden wurde	76
Tabelle 5.40: Sport vor und nach der Pubertät	77
Tabelle 5.41: Sport pro Woche vor der Pubertät	77
Tabelle 5.42: Sport pro Woche nach der Pubertät	78
Tabelle 5.43: Zahnprobleme in der Kindheit	78
Tabelle 5.44: Zahnprobleme in der Schwangerschaft	79
Tabelle 5.45: Alter bei Menarche in Jahren	79
Tabelle 5.46: Unregelmäßigkeiten des Menstruationszyklus	80
Tabelle 5.47: Ausbleiben der Regelblutung	80
Tabelle 5.48: Wie viele Monate keine Regelblutung	80
Tabelle 5.49: Jahre der Pilleneinnahme	81
Tabelle 5.50: Blutgruppe	81
Tabelle 5.51: Rhesus Faktor	81
Tabelle 5.52: Gewichtszunahme in der Schwangerschaft	82
Tabelle 5.53: Mittelwertsunterschiede Gewichtszunahme	82
Tabelle 5.54: Heparintherapie in der Schwangerschaft	83
Tabelle 5.55: Bettruhe während der Schwangerschaft	83
Tabelle 5.56: Dauer der Immobilisation in Wochen	84
Tabelle 5.57: Klinikaufenthalt in der Schwangerschaft	84
Tabelle 5.58: Regelmäßige Medikamenteneinnahme	85
Tabelle 5.59: Raucher	85
Tabelle 5.60: Rauchverhalten	85
Tabelle 5.61: Haustiere	86
Tabelle 5.62: Auftreten von Allergien	86
Tabelle 5.63: Milchunverträglichkeit	87
Tabelle 5.64: Häufigkeit eigener Grunderkrankungen	87

Tabelle 5.65: Familiäre Erkrankungen (Fälle)	88
Tabelle 5.66: Familiäre Erkrankungen (Kontrollen)	88
Tabelle 5.67: Eigene Operationen	89
Tabelle 5.68: Operation in Vollnarkose	89
Tabelle 5.69: Signifikante Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen	91

10.2 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Anzeige des Referenzzentrums.....	49
Abbildung 2: Verteilung der PLZ auf Deutschland.....	70
Abbildung 3: Die vier Hauttypen und ihre Merkmale	74

10.3 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
βHCG	humanes Choriongonadotropin
BMI	body mass index, [kg/m ²]
BSG	Blutkörper senkungsgeschwindigkeit
BUA	broadband ultrasound attenuation
bzw.	beziehungsweise
Ca	Carcinoma, Karzinom
ca.	circa
CRP	c-reactive protein, C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
d.h.	das heißt
DVO	Dachverband der deutschsprachigen wissenschaftlichen Gesellschaften für Osteologie e.V.
DXA	dual-X-ray-absorptiometry
DXR	digital-X-ray-radiogrammetry
et al.	et alteri
F	Fälle
γ-GT	Gammaglutamyltransferase
hPL	humanes Plazentalaktogen
HRT	hormone replacement therapy, Hormonersatztherapie
IE	internationale Einheiten
IGF-1	insulinlike growth factor-1
KI	Konfidenzintervall
K	Kontrollen
Med.	Median
MHz	Megahertz
MRT	Magnetresonanztomografie
N	Fallzahl
NMH	Niedermolekulare Heparine
n.s.	nicht signifikant
OCIF	osteoclastogenesis inhibitory factor
OPG	Osteoprotegerin

OPO	Osteoporose
PTH	Parathormon
PTHrP	Parathormone related Peptide
pQCT	periphere quantitative Computertomografie
QCT	Quantitative Computertomografie
QUS	Quantitative Ultrasonometrie
R	Residuum
RCT	randomized controlled trial, randomisierte kontrollierte Studie
s.c.	sub cutan
SD	standard deviation, Standardabweichung
Sig.	Signifikanz
SOS	speed of sound
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
Sv	Sievert, effektive Strahlendosis [J/kg·Q]
TSH	Thyreoidea Stimulating Hormone
UFH	Unfraktionierte Heparine
UV	Ultraviolett
vgl.	vergleiche
Vit.	Vitamin
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel

10.4 VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER

Meine akademischen Lehrer an der Universität Marburg waren die folgenden Damen und Herren:

Adamkiewicz, Baum, Basler, Becker, Christiansen, Eilers, Ellenrieder, Feuser, Geus, Görg, Griss, Gudermann, Herrmann-Lingen, Hertl, Hofmann, Jungclas, Kalder, Klaus, Klenk, Koolman, Köhler, Krieg, Kroll, Lang, Leonardt, Lill, Mandrek, Moll, Mutters, Oertel, Prinz, Remschmidt, Renz, Schäfer, Steiniger, Studer, Vogelmeier, Wagner, Weihe, Wilke

Meine akademischen Lehrer an der Université Pierre et Marie Curie, Paris, waren die folgenden Damen und Herren:

Darbois, Derenne, Lyon-Caen

10.5 DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Peyman Hadji für die Überlassung des Themas, seine fortwährende Unterstützung und Motivation zur Erstellung dieser Dissertation bedanken.

Mein weiterer Dank geht an Herrn P.D. Dr. med. Lars Hellmeyer für die hervorragende Betreuung und freundschaftliche Zusammenarbeit im Verlauf der Studie.

Herrn Dr. Olaf Haas möchte ich für seinen Einsatz und die Unterstützung bei den statistischen Auswertungen der Studie danken.

Herrn Dr. med. Volker Ziller sowie dem gesamten „Osteo-Team“ an der Universität Marburg bin ich für die Hilfe bei der Literaturrecherche, die Bereitstellung von Räumlichkeiten und die gemeinsamen Treffen dankbar.

Ich fühle mich allen Patientinnen außerordentlich zu Dank verpflichtet, die durch ihr Einverständnis und ihre Mitarbeit diese Studie und damit wissenschaftliche Forschung ermöglicht haben.

Für die Hilfe bei der Formatierung und des Layouts bedanke ich mich bei Alexander König und Johann Hempel.

Des Weiteren danke ich besonders meinem Freund Matthias Seitz für seine Kompromissbereitschaft bezüglich des Arbeitsplatzes, für die mentale Unterstützung sowie das Korrekturlesen und die damit verbundene konstruktive Kritik.

Meiner Mutter, Gerda Richter, danke ich für das Korrekturlesen. Ihr und meinem Vater, Peter Richter, danke ich außerdem für die langjährige Unterstützung und Anerkennung meines beruflichen Lebenswegs.